

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-155858

(43)公開日 平成5年(1993)6月22日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 235/16				
A 6 1 K 31/415	A B C			
	A B F			
	A B N			
	A B U			

審査請求 未請求 請求項の数19(全 40 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-42378

(22)出願日 平成3年(1991)2月15日

(31)優先権主張番号 9 0 0 1 9 2 5

(32)優先日 1990年2月16日

(33)優先権主張国 フランス(FR)

(71)出願人 591046102

ラボラトワール ウー ベー エス アー  
LABORATOIRES UPSA  
フランス国 47000 アジョン リュ ド  
クトゥール カミーユ ブリッ 1番地

(72)発明者 ニコル ブリューマニエ

フランス国 75016 パリ アヴェニュー  
ラファエル 24-26

(72)発明者 エリック ニコライ

フランス国 14000 カーン レジデンス  
ル アモー ビュエ セー リュ サン  
ーウエン 52

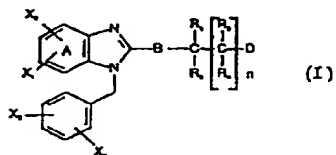
(74)代理人 弁理士 三好 秀和

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 トロンボキサン受容体アンタゴニストである新規ベンズイミダゾールおよびアザベンズイミダゾール誘導体、それらの製造方法、およびそれらを含む合成中間体および薬剤組成物

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 下記式(I)



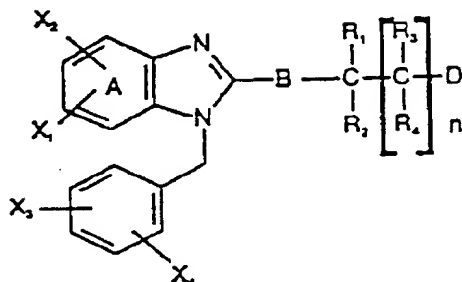
〔式中、Aは芳香族環又は窒素ヘテロ環、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>及びX<sub>4</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基など、BはC R<sub>5</sub> R<sub>6</sub>又は硫黄原子、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は水素原子、低級アルキル基など、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基など、nは1～4の整数、ただしR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が水素以外の場合は0でよい、DはCOOR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>は水素原子、低級アルキル基などを示す〕のベンズイミダゾール誘導体及びその付加塩。

【効果】 上記化合物はトロンボキサン受容体アンタゴニスト特性を有し、例えば心筋梗塞、狭心症、脳卒中などの治療に有効である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 構造式 (I) 【化1】 のベンズイミダゾール誘導体

【化1】



## 構造式 (I)

式中、Aは芳香族環あるいは窒素ヘテロ環であり、X1、X2、X3およびX4はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、アルコキシ基、アルキオチオ基、スルホン基、スルホニル低級アルキル基、スルホキシド基、スルフィニルアルキル基、トリフルオロメチル基、水酸基、ニトロ基、メチレンアルコール基あるいはカルボン酸エステル基 (COOR')、ただしR'は水素あるいは低級アルキル基) であり、さらに、X3およびX4はフェニル基をともなうナフタレン骨格を形成してもよく、BはCR5R6であり、さらに、R5およびR6はそれぞれ水素原子、低級アルキル基あるいは炭素数3から7のシクロアルキル基、あるいは硫黄原子であり、R1、R2、R3およびR4はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基あるいは炭素数3から7のシクロアルキル基であり、さらにCR1R2あるいはCR3R4はBとともに、該後者がCR5R6であるとき、シクロアルキルあるいは炭素数3から7のシクロアルケン基を形成してもよく、さらにR1R2およびR3R4は炭素数3から7の環状骨格を形成してもよく、nは1から4の整数であり、R1およびR2が水素以外であるとき、該nは0でよく、さらにDはカルボン酸エステル基 (COOR7)、ただしR7は水素原子、低級アルキル基あるいは炭素数3から7のシクロアルキル基、アミド基 (CONH-R8)、ただしR8は水素原子、低級アルキル基あるいは炭素数3から7のシクロアルキル基、あるいはニトリル基 (CN)、およびその付加塩、特に薬剤として許容し得る付加塩である。

【請求項2】 前記Aがフェニル環である請求項1の誘導体。

【請求項3】 前記Aがピリジン環である請求項1の誘導体。

【請求項4】 前記X1がフッ素原子である請求項1乃至3のいずれかの誘導体。

【請求項5】 前記X1が塩素原子である請求項1乃至3のいずれかの誘導体。

【請求項6】 前記X3が塩素原子である請求項1乃至5のいずれかの誘導体。

【請求項7】 前記X3がメトキシ基である請求項1乃至5のいずれかの誘導体。

【請求項8】 前記X3がメチルチオ基である請求項1乃至5のいずれかの誘導体。

【請求項9】 前記X4が塩素原子である請求項1乃至8のいずれかの誘導体。

【請求項10】 前記Dが酸基である請求項1乃至9のいずれかの誘導体。

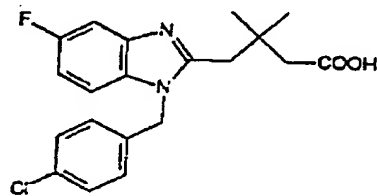
【請求項11】 前記Bがメチレン基であり、R1、R2がそれぞれメチル基であり、R3、R4が水素原子であり、さらにnが1である請求項1乃至10のいずれかの誘導体。

【請求項12】 前記Bが硫黄原子である請求項1乃至10のいずれかの誘導体。

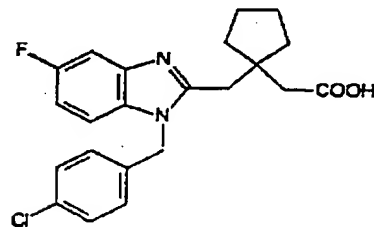
【請求項13】 前記CR1R2がシクロペンテンである請求項1乃至10あるいは12のいずれかの誘導体。

【請求項14】 下記構造式【化2】、【化3】、【化4】、【化5】、【化6】、【化7】、【化8】、【化9】および【化10】の誘導体から選択される請求項1乃至11のいずれかの誘導体。

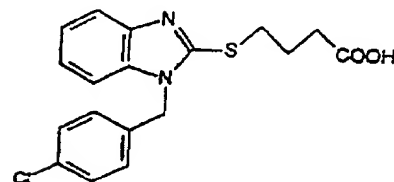
【化2】



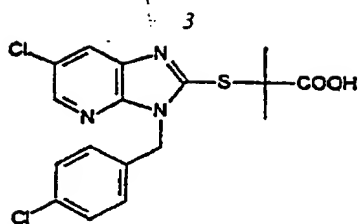
【化3】



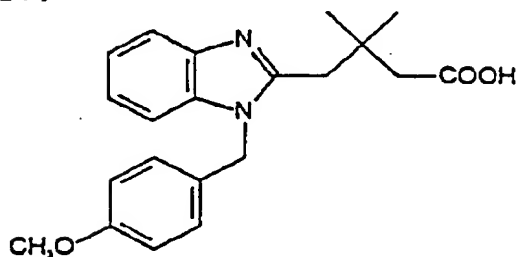
【化4】



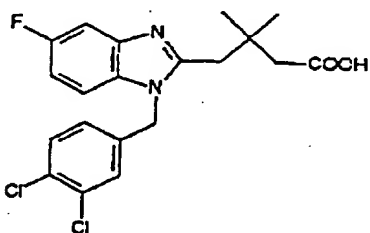
【化5】



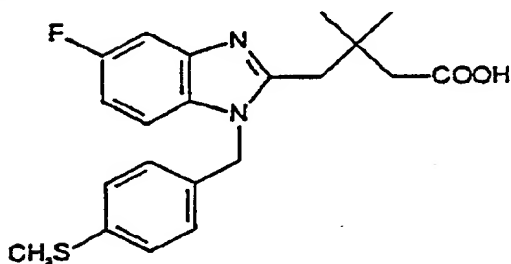
【化6】



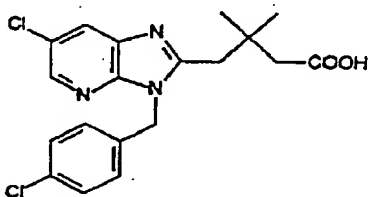
【化7】



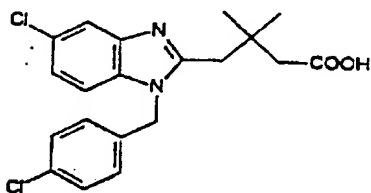
【化8】



【化9】



【化10】

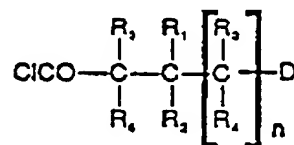


【請求項15】前記Bが硫黄原子であるとき、ハロゲンアルカノエートとメルカプトベンズイミダゾールあるいはメルカプトアザベンズイミダゾールとを、ナトリウム

アルコラート、カリウムアルコラート、水素化ナトリウム、水素化リチウムあるいは炭酸カリウム等の塩基性物質の存在下、アルコール、ジメチルフォルムアミド、アセトンあるいはブタン-2-オン中で反応させることにより、また前記BがCR5R6であるとき、下記構造式(VIII)【化11】の酸クロライドと、下記構造式(IV)【化12】のジアミンとを、

【化11】

10

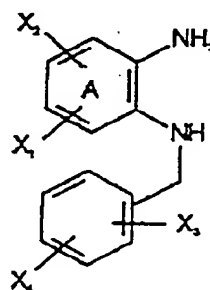


構造式(VIII)

(式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6およびnは上記と同じであり、Dはエステル基あるいはニトリル基である。)

【化12】

20



構造式(IV)

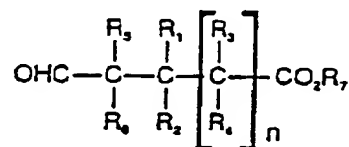
30

(式中、A、X1、X2、X3およびX4は上記と同じであり、該化合物は下記第2反応段階において酸性溶媒中において環化される。)

あるいは上記構造式(IV)【化12】のジアミンと下記構造式(VIII')【化13】のアルデヒドとを

【化13】

40



構造式(VIII')

(式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6およびnは上記と同じであり、R7は低級アルキル基である。)

酢酸とメタノール、エタノールあるいはメトキシエタノール等のアルコールとの混合溶媒中で反応させ、次いで、得られた誘導体をヨウ素あるいはマンガン酸バリウム等の酸化剤により酸化し、得られたエステルあるいはニトリル誘導体を酸あるいは塩基により加水分解して酸

誘導体とすることにより請求項1乃至14のいずれかの構造式(I)に基づく化合物を製造する方法。

【請求項16】薬剤として許容されうる結合剤、ビヒクルあるいはキャリアとの混合性の有無にかかわらず、請求項1乃至14のいずれかの構造式(I)に基づく化合物の少なくとも1種、あるいは薬剤として許容されうるその付加塩の1種の有効量から成る薬剤組成物。

【請求項17】特に、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、片頭痛、脳溢血、アテローム性動脈硬化症、肺閉塞、気管支喘息、気管支炎、肺炎、(出血、敗血症、心不全、外傷、急膜炎、やけどおよび細菌による)循環系ショック症、腎炎、移植拒絶および癌転移などに有効なトロンボキサン受容体アンタゴニストとして作用し、さらに薬剤として許容されうる結合剤、ビヒクルあるいはキャリアとの混合性の有無にかかわらず、請求項1乃至14のいずれかの構造式(I)に基づく化合物の少なくとも1種、あるいは薬剤として許容されうるその付加塩の1種の有効量から成る薬剤組成物。

【請求項18】請求項1乃至14のいずれかの構造式(I)に基づく化合物の少なくとも1種、あるいは薬剤として許容されうるその付加塩の1種の有効量を薬剤として許容されうる結合剤、ビヒクルあるいはキャリアと混合することにより成る薬剤組成物の製造方法。

【請求項19】前記薬剤組成物が有効成分を1乃至200mg含有するゼラチンカプセルあるいは錠剤、あるいは有効成分を0.01乃至10mg含有する注射可能薬剤として作成される請求項18の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規物質である下記に示す一般構造式(I)を有するベンズイミダゾールおよびアザベンズイミダゾール誘導体およびその塩に関する。また、本発明は前記物質の製造方法およびそれらの治療への適用方法に関する。さらに、本発明は該物質の合成を可能にする新規な中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】この種の化合物はトロンボキサン受容体アンタゴニストの特性を有する点において、極めて有用な薬理性を有する。例えば、トロンボキサンA<sub>2</sub>あるいはTXA<sub>2</sub>は種々の組織あるいは細胞に薬理作用を有し、血管系、気管支系、および子宮筋系に括約作用をおよぼす。すなわち、血小板がTXA<sub>2</sub>により凝集し、該循環細胞の細胞膜が変化して互いに結着する。また、トロンボキサンA<sub>2</sub>において知られる他の特性としては、TXA<sub>2</sub>受容体アンタゴニストが例えば心筋梗塞、狭心症、脳卒中、片頭痛、脳溢血、アテローム性動脈硬化症、肺閉塞、気管支喘息、気管支炎、肺炎、(出血、敗血症、心不全、外傷、急膜炎、やけどおよび細菌による)循環系ショック症、腎炎、移植拒絶および癌転移等の各症状に有効であることがあげられる。

【0003】

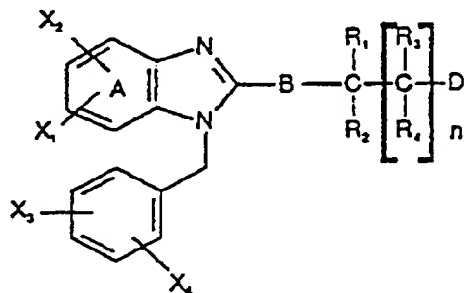
【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記の物質を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】上記ベンズイミダゾールおよびアザベンズイミダゾール誘導体は下記の如き一般構造式(I) [化14] で示される。

【0005】

【化14】



### 構造式 (I)

式中、Aは芳香環あるいは窒素ヘテロ環であり、X1、X2、X3およびX4はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、アルコキシ基、アルキオチオ基、スルホン基、スルホニル低級アルキル基、スルホキシド基、スルフィニルアルキル基、トリフルオロメチル基、水酸基、ニトロ基、メチレンアルコール基あるいはカルボン酸エステル基(COOR')、ただしR'は水素あるいは低級アルキル基)であり、さらに、X3およびX4はフェニル基をとまうナフタレン骨格を形成してもよく、BはCR5R6であり、さらに、R5およびR6はそれぞれ水素原子、低級アルキル基あるいは炭素数3から7のシクロアルキル基、あるいは硫黄原子であり、R1、R2、R3およびR4はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基あるいは炭素数3から7のシクロアルキル基であり、さらにCR1R2あるいはCR3R4はBとともに、該後者がCR5R6であるとき、シクロアルキルあるいは炭素数3から7のシクロアルケン基を形成してもよく、さらにR1R2およびR3R4は炭素数3から7の環状骨格を形成してもよく、nは1から4の整数であり、R1およびR2が水素以外であるとき、該nは0でよく、さらにDはカルボン酸エステル基(COOR7)、ただしR7は水素原子、低級アルキル基あるいは炭素数3から7のシクロアルキル基、アミド基(CONH-R8)、ただしR8は水素原子、低級アルキル基あるいは炭素数3から7のシクロアルキル基、あるいはニトリル基(CN)である。

【0006】また、上記構造式の説明において、低級アルキル基とは1乃至6個の炭素原子を有する線形あるいは枝分かれ炭化水素鎖をいう。さらに、該低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロ

ピル、ブチル、イソブチル、ターシャリブチル、ペンチル、イソペンチルあるいはイソヘキシル基があげられる。また、炭素数3乃至7のシクロアルキル基とは飽和環状基を意味し、好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンあるいはシクロヘプタン基である。また、炭素数3乃至7のシクロアルケン基とは不飽和環状基を意味し、好ましくは、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセンあるいはシクロヘプテン基である。さらに、アルコキシ基とはO-低級アルキル基を意味し、またアルキルチオ基とはS-低級アルキル基を意味する。ただし、低級アルキルについては上記説明と同じである。また、上記構造式の説明において、ハロゲンとは塩素、臭素、ヨウ素あるいはフッ素を意味する。また、芳香族環とはベンゼンあるいはナフタレンなどの芳香環を意味する。さらに、窒素ヘテロ環とは1乃至4個の窒素原子を含む芳香族環のいずれかを意味し、該窒素含有環のうちで、ピリジンが好適例である。

【0007】これらの化合物ととも類似する誘導体としては、T. Y. SHEN, A. R. MATZU K, H. SHAM (MERCK and CO.) による1966年12月2日の米国優先権第597607号の基に1967年12月1日出願された仏国特許第1580823号に記載のものが挙げられる。該特許においては、ベンズイミダゾールの1位あるいは2位のいずれかが低級アルキル酸残基で置換され、またその残りの位置が2個以下の縮合環を有する芳香族あるいはヘテロ芳香族基によって置換されている。該低級アルキル酸残基の炭素鎖の炭素数は2個までであり、したがってその構成は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ あるいは $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ である。さらに、該誘導体は炎症予防剤および解熱剤として謳われている。しかし、本発明の出願者はこれらの化合物のトロンボキサン受容体アンタゴニストとしての作用が、たとえあるにしても、わずかなものにすぎないことをすでに知っている。事実、該酸性基に含まれる炭素鎖の長さ、すなわち1あるいは2個の炭素数に対応する長さは該受容体として十分なアフィニティを発揮するには不十分である。さらに、おどろくべきことではあるが、本出願者は、該炭素鎖が3個よりも多い炭素を有するか、あるいは、硫黄等のヘテロ原子1個と少なくとも3個の炭素原子とを有する場合、特に、それが5個の炭素を有する枝分かれ鎖である場合に、該受容体としてのアフィニティが非常に有効なTXA<sub>2</sub>アンタゴニストを得るに足るものとなることも実証した。

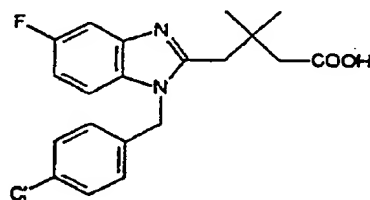
【0008】また、本発明のサブクレイムは該発明の変形例を示しており、特に該例においては、Aはフェニル基あるいはピリジン基であり、X1はフッ素原子あるいは塩素原子である。同様に、X3は塩素原子、メトキシ基あるいはメチルチオ基であり、X4は塩素原子、さら

にDは酸基であることが有利である。さらに、特に記載すべき変形例においては、Bがメチレン基でもあり、R1およびR2がそれぞれメチル基、R3およびR4が水素、さらにnが1である。また、他の有利な変形例においては、Bが硫黄原子である。また、さらに他の変形例においては、CおよびR1およびR2がシクロペンテンである。

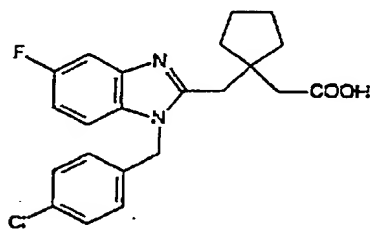
【0009】以上のことから、本発明において特に好ましい化合物は以下の構造式【化15】、【化16】、【化17】、【化18】、【化19】、【化20】、【化21】、【化22】および【化23】で示される物質から選択することができる。

【0010】

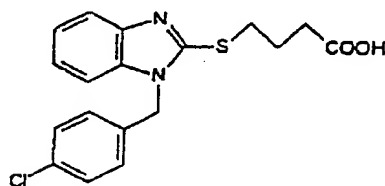
【化15】



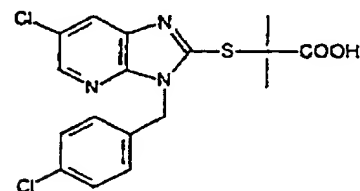
【化16】



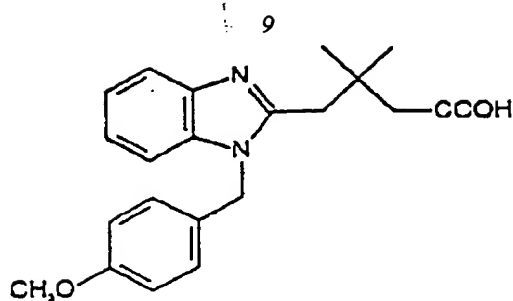
【化17】



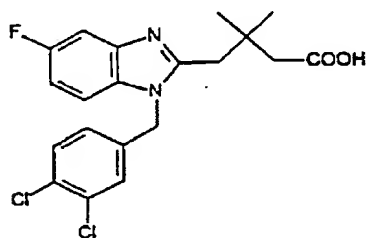
【化18】



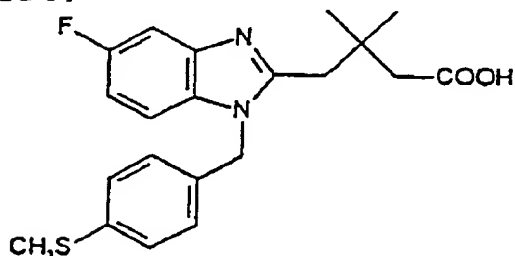
【化19】



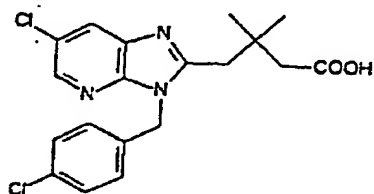
【化20】



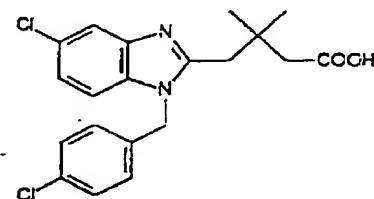
【化21】



【化22】



【化23】



【0011】A: Bが硫黄原子である場合の上記構造式(I)の化合物を作成する方法

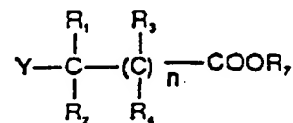
本発明によれば、構造式(I)の化合物は、該式におけるBが硫黄原子およびDがCOOR7基であり、また、A、X1、X2、X3、X4、R1、R2、R3、R4およびnがそれぞれ上記のとおりであり、さらに、R7が低級アルキル基である場合に、下記構造式(II)【化24】のアルキルハロゲンアルカノエートと、下記構造式(III)【化25】のメルカプトベンズイミダゾールあるいはメルカプトアザベンズイミダゾールとをジメチルア

10

ミド中においてナトリウムアルコレートあるいはカリウムアルコレート、または水素化ナトリウム等の塩基性物質の存在下、あるいはアセトンまたはブタン-2-オン中において炭酸カリウム存在下反応させることにより得られる。

【0012】

【化24】

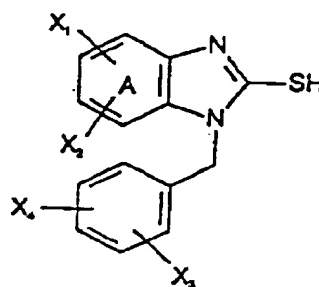


10

## 構造式(II)

(式中、R1、R2、R3、R4、nおよびR7は上記のとおりであり、また、Yはハロゲン原子、特に、塩素あるいは臭素である。)

【化25】



20

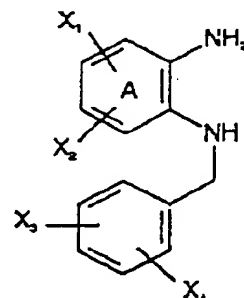
## 構造式(III)

(式中、A、X1、X2、X3、X4は上記のとおりである。)

30

また、上記構造式(III)の化合物は2硫化炭素あるいはキサンテン酸カリウムと下記構造式(IV)【化26】のジアミン化合物とを還流条件下、アルコール等の溶媒中で反応することにより合成できる。

【化26】



40

## 構造式(IV)

(式中、A、X1、X2、X3、X4は上記のとおりである。)

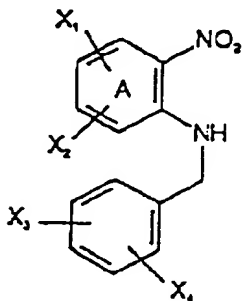
さらに、上記構造式(IV)の化合物は下記構造式(V)【化27】のニトロ誘導体を例えばラネーニッケ

50

11

ル触媒の存在下、アルコール、テトラヒドロフランあるいは2-メトキシエタノール等の溶媒中で、大気圧下、20乃至120℃で水素添加することにより得られる。

【化27】

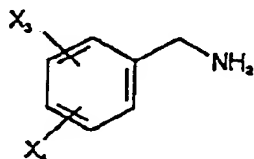


構造式 (V)

(式中、A、X1、X2、X3、X4は上記のとおりである。)

さらに、上記構造式 (V) の化合物は下記構造式 (VI) 【化28】のベンジルアミン置換体と下記構造式 (VII) 【化29】のハロゲン化ニトロ誘導体とを反応させることにより合成できる。

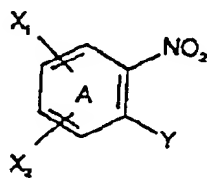
【化28】



構造式 (VI)

(式中、X3およびX4は上記のとおりである。)

【化29】



構造式 (VII)

(式中、A、X1、X2は上記のとおりであり、Yはハロゲン原子、特に塩素あるいはフッ素である。)

【0013】上記の場合において、Aがフェニル基であると、反応はアルコールあるいはテトラヒドロフラン等の溶媒中、炭酸カリウムの存在下おこなうことができる。また、該反応は単に反応系を135℃で加熱して、溶媒あるいは塩基性物質を用いることなく、1966年1月24日付のベルギー特許第667333号に記載の方法にしたがっておこなうこともできる。また、Aが窒素含有のヘテロ環、例えば、ピリジンあるいはピリミジンであるとき、上記反応はトルエンあるいはキシレン等

12

の溶媒中でピリジンあるいは2-メチル-5-エチルピリジンの存在下あるいは非存在下におこなうことができる。また、上記構造式 (VI) のベンジルアミンは市販のものを使用するか、対応するアルデヒドをアンモニアで加圧下反応することにより得られる対応するシッフ塩基を水素添加するか、対応するアルデヒドをヒドコシアミンで反応することにより得られる対応するオキシムを水素添加するか、あるいは、対応するフェニルアセトアミドのホフマン分解、すなわち、該化合物を次亜臭素酸ナトリウム等の次亜臭素酸塩溶液によって処理することによって作成することができる。また、上記構造式 (VII) のオルソハロゲン化ニトロ誘導体は市販のものを使用するか、下記参考文献に記載される方法にしたがって合成することができる。すなわち、Aがフェニル基の場合は、HOLLEMAN, REIDING, Rec. Trav. Chim. Pays Bas 1904, 23, 361; SWARTS, Rec. Trav. Chim. Pays Bas 1916, 35, 155; また、Aが窒素含有のヘテロ環である場合は、BATKOWSKI, T., Roczn. Chem. 1968, 42 (12), 2079-88; BEBENBURG, W., STEIMMETZ, S., THIELE, K., Chemiker Zeitung 1979, 103 (12), 387-99; BOON, W. R., JONES, W. G. M., RAMAGE, G. R., J. Chem. Soc. 1951, 96; KRUGER, S., MANN, F. G., J. Chem. Soc. 1955, 2755; FUJIMATO, M., Pharm. Bull. (Tokyo) 1956, 4, 340 の方法にしたがう。

【0014】また、上記構造式 (V) のニトロ化合物は、Aがフェニル基の場合、上記構造式 (VII) のAがフェニルおよびYがNH2であるニトロアニリンから数ステップの反応により作成することができる。すなわち、まずその第1段階において、該ニトロアニリンをピリジン中においてトシルクロライドにより反応する。次いで、その反応により得られたスルホンアミドを適当に置換したベンジルクロライドにより、水素化ナトリウム等の金属化合物化剤の存在下、ジメチルホルムアミド等の溶媒中でアルキル化する。さらに、トシル酸エステル (4-メチルベンゼンスルホン) 基を、濃硫酸の存在下、プロピオン酸中で加水分解し、対応する構造式 (V) のニトロ誘導体を得る。また、Aがフェニル基である構造式 (V) の化合物の他の合成法としては、上記と同じニトロアニリンを適当に置換したベンジルクロライドあるいはベンジルブロマイドとともに100乃至130℃の温度で、無溶媒かつ無水酢酸ナトリウムおよびヨウ素の存在下加熱する方法がある。

B: BがCR5R6基である場合の上記構造式 (I) の化合物を作成する方法

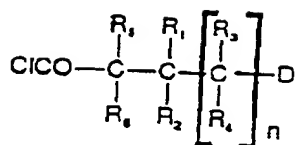
上記構造式 (I) の誘導体において、BがCR5R6基、Dがニトリル基あるいはCOOR7、また、A、X1、X2、X3、X4、R1、R2、R3、R4、R5、R6およびnは上記のとおりであり、さらにR7が低級アルキル基である場合、該誘導体は構造式 (IV) の誘導体として下記構造式 (VIII) 【化30】とともに、反応することに

13

よって合成できる。

【0015】

【化30】

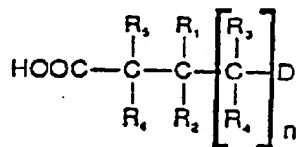


### 構造式 (VIII)

(式中、D、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびnは上記のとおりであり、また、R<sub>7</sub>は低級アルキル基である。)

また、上記構造式 (VIII) の誘導体は、従来知られている酸クロライドの合成法にしたがって、下記構造式 (IX) で示す対応する有機酸エステルあるいはシアノ酸誘導体をチオニルクロライドあるいはオキシ塩化リンなどの酸クロライドとともにトルエン等の溶媒中あるいは無溶媒で反応させることにより作成することができる。

【化31】



### 構造式 (IX)

(式中、D、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびnは上記のとおりであり、また、R<sub>7</sub>は低級アルキル基である。)

【0016】さらに、構造式 (IX) で示される化合物は、1当量の水酸化ナトリウムの存在下、対応するジエステルの一価酸化、あるいは、対応するシアノエステルの加水分解により得られる。さらにこの方法は、例えば、文献 (LE MOAL H., FOUCAUD A., CARRIE R., DANION D., および FAYAT C., Bull. Soc. Chim. Fr. 1964, 828) に記載の方法にしたがう。

また、該構造式 (IX) で示される化合物は、対応する無水酸誘導体をアルコールで反応して酸エステルを作成する方法によっても得ることができる。さらに、該無水酸は対応する二酸化合物を無水酢酸とともに還流して脱水するか、あるいは、半当量のジシクロヘキシルカルボジイミドを処理することによって得られる。また、該二酸誘導体は市販されておらず、その作成は以下の文献に記載の方法にしたがう。

HOWARD E. ZIMMERMAN, DAVID N. SCHISSEL; J. Org. Chem. 1986, 51, 196-207. H. NAJER, R. GIUDICELLI, J. S. ETTE; Bull. Soc. Chim. Fr. 1964, 2572-2581. L. ALLINGER, M. MAKAZAKI, V. ZALKOW; J. Am. Chem. Soc. 1

14

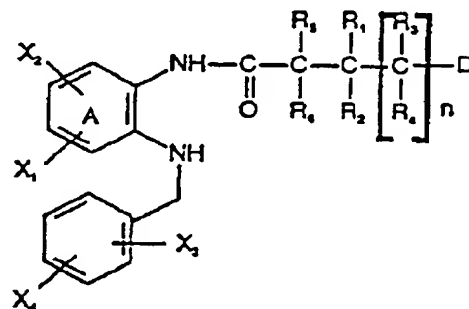
959, 81, 4074-4080

J. MEINWALD, J. J. TUFARIELLO, J. J. HURST; J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 2914-2920

さらに、前記の構造式 (VIII) の酸クロライドエステルあるいはシアノ酸クロライドと構造式 (IV) のジアミノ誘導体との反応は2段階でおこなわれる。その第1段階においては、例えばクロロホルムあるいはテトラヒドロフランの溶媒中、トリエチルアミンあるいはジリジンの存在下反応がおこなわれ、下記構造式 (X) あるいは (X bis) 【化32】 【化33】 のアミド化合物の混合物を得る。

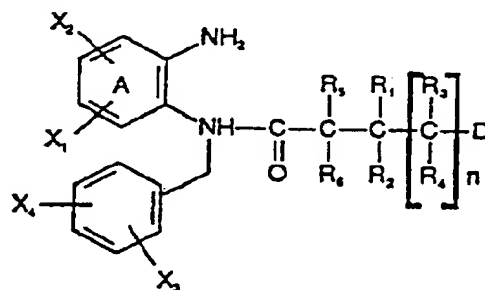
【0017】

【化32】



### 構造式 (X)

【化33】



### 構造式 (X bis)

(式中、A、D、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびnは上記のとおりである。)

【0018】次いで、この構造式 (X) および (X bis) の混合物を酸性媒体中、あるいは還流下アルコール中で濃塩酸により処理するか、濃硫酸あるいはりん酸により処理して、構造式 (I) においてBがCR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、Dがニトリル基あるいはCOOR<sub>7</sub>であり、さらにR<sub>7</sub>が低級アルキル基である化合物を得ることができる。また、該構造式 (I) においてBがCR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、Dがニトリル基あるいはCOOR<sub>7</sub>であり、さらにR<sub>7</sub>が低級アルキル基、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>が上記のとおりである化合物は以下に述べる方法においても作成することができる。すなわ



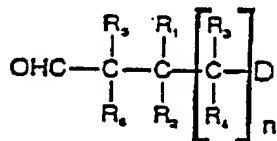
15

ち、下記構造式 (VIII') [化34] のアルデヒドと構造式 (V) の化合物とを酢酸およびエタノールの混合液中において反応することにより、構造式 (X')

[化35] の誘導体を得る。

【0019】

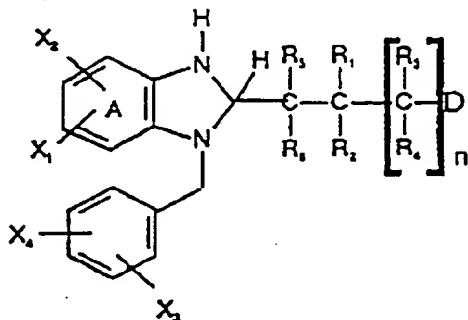
【化34】



構造式 (VIII')

(式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6、nおよびDは上記の通りである。

【化35】



構造式 (X')

(式中、X1、X2、X3、X4、R1、R2、R3、R4、R5、R6、nおよびDは上記の通りである。)

【0020】さらに、該構造式 (X') の化合物をヨウ素あるいはマンガン酸バリウム等の酸化剤により、例えば、100℃の温度で処理すれば、上記構造式 (I) におけるBがCR5R6、Dがニトリル基あるいはCOOR7であり、さらにR7が低級アルキル基、R5およびR6が上記のとおりである化合物を得ることができる。この種の反応に関しては以下の文献に記載がある。SRIVASTAV A, R. R., VENKATARAMANI, P. S.; Synt. Comm. 1988, 18 (13), 1537-1544

PERUMATTAM, G.; Synt. Comm. 1989, 19 (19), 3367-3370

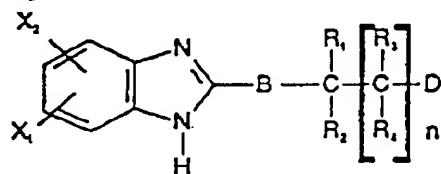
また、上記構造式 (VIII') のアルデヒドは構造式 (VIII) においてDがエステル基である酸クロライド誘導体をテトラヒドロフラン中でパラジウム-チャコールおよびルチジンの触媒存在下水素添加することにより作成することができる。この方法は、特に環状骨格Aがピリジン環であるときに有利である。さらに、構造式 (I) におけるAがフェニル基、Dがニトリル基あるいはCOOR7であり、さらにR7が低級アルキル基である化合物は適当な置換基を有するベンジルクロライドを下

16

記構造式 (XI) [化36] とともにジメチルホルムアミド等の溶媒中で水素化ナトリウム等の金属化合物化剤の存在下反応させることにより合成できる。

【0021】

【化36】

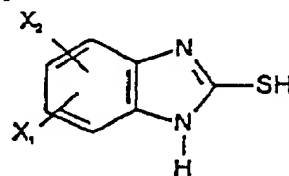


構造式 (XI)

(式中、D、X1、X2、R1、R2、R3、R4、Bおよびnは上記のとおりである。)

また、上記構造式 (XI) においてBが硫黄原子である化合物は下記構造式 (XII) [化37] の化合物と上記構造式 (I) のアルキルハロゲンエート化合物とをアルコール中ナトリウムエチラートにより、あるいはアセトンまたはテトラヒドロフラン中炭酸カリウムにより処理して合成することができる。

【化37】



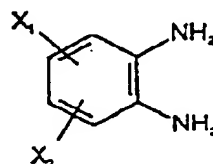
構造式 (XII)

30 (式中、X1およびX2は上記のとおりである。)

さらに、該構造式 (XII) の化合物は市販のものを使用してもよく、また、文献 (BEILSTEIN 24, 119 および 24, supplement (3), 293) の記載にしたがって合成してもよい。また、上記構造式 (XI) においてBがCR5R6であり、R5およびR6が上記のとおりである化合物は上記構造式 (VIII) の酸クロライドエステル化合物と下記構造式 (XIII) [化38] のオルソフェニレンジアミン化合物とを上記構造式 (IV) の化合物と構造式 (VIII) の誘導体との反応と同条件下において反応することにより合成できる。

【0022】

【化38】



構造式 (XIII)

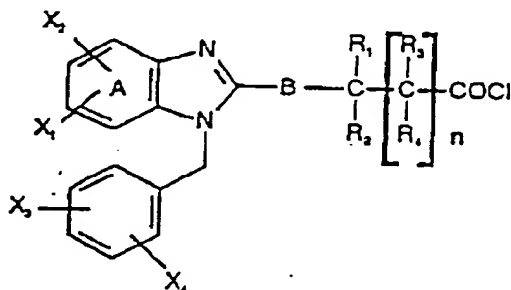
50 (式中、X1およびX2は上記のとおりである。)

17

また、該構造式 (X I I I) の化合物は市販のものを使用することができる。さらに、上記構造式 (I) において D が COOR<sup>7</sup> であり、R<sup>7</sup> が水素原子である化合物は該構造式 (I) において D が COOR<sup>7</sup> であり、R<sup>7</sup> が低級アルキル基であるか、あるいは、D がニトリル基である化合物を酸性あるいは塩基性の媒体中において通常の加水分解の方法で処理することにより得ることができる。また、上記構造式 (I) において D が CONH-R<sup>8</sup> である化合物は構造式 R<sup>8</sup>-NH<sup>2</sup> であり、かつ R<sup>8</sup> が上記のとおりであるアミンを下記構造式 (X I V) [化 3 9] の酸クロライドとクロロホルムまたはテトラヒドロフラン中で過剰のアミンまたはトリエチルアミンまたはピリジンの存在下反応させることにより得られる。

【0023】

【化 3 9】



構造式 (XIV)

(式中、A、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、B および n は上記のとおりである。)

また、該 R<sup>8</sup> が水素である化合物は上記構造式 (X I V) の酸クロライドをアンモニア溶液で処理するだけで容易に得られる。さらに、該構造式 (X I V) の化合物は通常酸クロライドによる処理、すなわち対応する構造式 (I) において D が CO<sup>2</sup>H 基である化合物をチオニルクロライド、オキサリルクロライドまたはオキシ塩化リンにより処理することにより得られる。さらに、構造式 (I) において D がニトリル基である化合物は該 D を CONH<sup>2</sup> とする対応アミン化合物をジメチルフォルムアミド中あるいは無溶媒でオキシ塩化リン等により処理することにより得られる。また、該構造式 (I) のいくつかの化合物の付加塩は薬剤として許容できるものであり、特に、D が酸基であるカリウムおよびカルシウム塩がその例として挙げられる。

【0024】このような、本発明による新規化合物は顕著なトロンボキサン受容体アンタゴニストとしての薬理特性を有し、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、片頭痛、脳溢血、アテローム性動脈硬化症、肺閉塞、気管支喘息、気管支炎、肺炎、循環系ショック症、腎炎、移植拒絶および癌転移などの治療に有用である。したがって、本発明は薬剤として許容されうる結合剤、ビヒクルあるいはキャリアとの混合性の有無にかかわらず、上記構造式

18

(I) に基づく化合物の少なくとも 1 種、あるいは、もし適当であれば、薬剤として許容されうるその付加塩の有効量から成る薬剤組成物に関する。本発明はまた、薬剤として許容されうる結合剤、ビヒクルあるいはキャリアとの混合性の有無にかかわらず、上記構造式 (I) に基づく化合物の少なくとも 1 種、あるいは、薬剤として許容されうるその付加塩の少なくとも 1 種の有効量から成り、特に、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、片頭痛、脳溢血、アテローム性動脈硬化症、肺閉塞、気管支喘息、気管支炎、肺炎、(出血、敗血症、心不全、外傷、急脾炎、やけどおよび細菌による) 循環系ショック症、腎炎、移植拒絶および癌転移などの症状に対して有効なトロンボキサン受容体アンタゴニストとして作用する薬剤組成物に関する。

【0025】本発明はまた、薬剤として許容されうる結合剤、ビヒクルあるいはキャリアとの混合性の有無にかかわらず、上記構造式 (I) に基づく化合物の少なくとも 1 種、あるいは、もし適当であれば、薬剤として許容されうるその付加塩の有効量から成る薬剤組成物の製造方法に関する。また、本発明の他の実施例においては、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、片頭痛、脳溢血、アテローム性動脈硬化症、肺閉塞、気管支喘息、気管支炎、肺炎、循環系ショック症、腎炎、移植拒絶および癌転移など治療に有効なトロンボキサン受容体アンタゴニストとして作用する薬剤組成物が作成される。また、該実施例の変形例においては、薬剤組成物が有効成分を 1 乃至 200 mg 含有するゼラチンカプセルあるいは錠剤、あるいは有効成分を 0.01 乃至 10 mg 含有する注射可能薬剤として作成される。

【0026】本発明はまた、薬剤として許容されうる結合剤、ビヒクルあるいはキャリアとの混合性の有無にかかわらず、上記構造式 (I) に基づく化合物の少なくとも 1 種、あるいは、薬剤として許容されうるその付加塩の少なくとも 1 種の有効量を哺乳動物に投与することにより成る治療方法に関する。該治療方法の変形例においては、薬物投与のため、構造式 (I) の化合物が、単独または薬剤として許容されうる結合剤と混合した状態で、有効成分を 1 乃至 200 mg 含有するゼラチンカプセルあるいは錠剤として、あるいは有効成分を 0.01 乃至 10 mg 含有する注射可能薬剤として作成される。また、動物および人体の治療においては、該構造式 (I) の化合物およびその塩が、単独あるいは生理的に許容しうる結合剤と混合した状態で、かつ、任意の形状、特に、経口用のゼラチンカプセルあるいは錠剤、あるいは注射可能な溶液状態で投与しうる。さらに、本明細書の終わりに記載した薬理試験において明らかとなることであるが、本発明による化合物は上記の如く有効成分を 1 乃至 200 mg 含有する経口用ゼラチンカプセルあるいは錠剤として、あるいは有効成分を 0.01 乃至 10 mg 含有する注射可能薬剤とすることにより、体重 60 乃

19

至70kgの成人にたいして1日一回乃至数回の投与回数で投与可能である。

【0027】また、動物に対する治療においては、1日あたりの投与量は体重1kgあたり1乃至100mgとすべきである。さらに、本発明の特徴および利点は以下に記載する実施例によりいっそう明らかとなる。しかしながら、本発明はこの記載に限定されるものではない。

【0028】

【実施例】

実施例1

2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-フルオロニトロベンゼン

構造式(V):  $X1=5-F$ ,  $X2=X3=H$ ,  $X4=4-C1$ ,  $A=フェニル$

2, 5-ジフルオロニトロベンゼン30gおよび4-クロロベンジルアミン26.7gをテトラヒドロフラン300mlに溶解する。この溶液に炭酸カリウム40gを加えて8時間還流する。その後冷却し、反応混合液を水1.7リットル、濃塩酸50mlの混合液に加える。次いで、析出した結晶を濾過し、水で洗浄し、さらにイソプロピルエーテルで洗浄して、融点160℃の2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-フルオロニトロベンゼンの結晶41.9gを得た。

【0029】以下の実施例も上記の方法にしたがっておこなった。

実施例2

2-(3, 4-ジクロロフェニルメチルアミノ)-5-フルオロニトロベンゼン

構造式(V):  $X1=5-F$ ,  $X2=H$ ,  $X3=3-C1$ ,  $X4=4-C1$ ,  $A=フェニル$

生成結晶の融点: 110℃

実施例3

2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-クロロニトロベンゼン

構造式(V):  $X1=5-C1$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4-C1$ ,  $X4=H$ ,  $A=フェニル$

2, 5-ジクロロニトロベンゼン25gおよび4-クロロベンジルアミン36.9gを135℃で2時間加熱する。なお、該温度条件は常に140℃以下とすることが必要である。反応後冷却し、この混合物を水に移し、酢酸エチルにより抽出する。さらに、該抽出物を硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧下溶剤を留去する。次いで、残渣をエーテル中に移し析出した結晶を濾過してエーテルにより洗浄し、融点120℃の2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-クロロニトロベンゼンの結晶22.3gを得た。

【0030】実施例4

2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-メトキシニトロベンゼン

構造式(V):  $X1=5-OMe$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4$

20

-C1,  $X4=H$ ,  $A=フェニル$

A) 2-(4-メチルフェニルスルフォニルアミノ)-5-メトキシニトロベンゼン

4-メトキシ-2-ニトロアニリン50gを300mlのピリジン中において0℃で撹拌する。次いで、0℃の状態でトシルクロライド56.7gを少しずつ加える。その後、該混合液を室温で2時間撹拌し、一晚放置して氷水中に注ぐ。次いで、得られた結晶を濾過し、水洗浄さらにイソプロピルエーテル洗浄をおこなって融点99℃の2-(4-メチルフェニルスルフォニルアミノ)-5-メトキシニトロベンゼンの結晶72.8gを得た。

B) N-(4-クロロベンジル)-N-(4-メチルベンゼンスルフォニル)-2-ニトロ-4-メトキシアニリン

上記方法Aにおいて作成した2-(4-メチルフェニルスルフォニルアミノ)-5-メトキシニトロベンゼン72.8gを4規定水酸化ナトリウム溶液56.5mlおよび4-クロロベンジルクロライド29.2gの混合物に添加する。該混合系を4時間還流し、さらに4-クロロベンジルクロライド43.7gを加え、その後さらに45分還流する。冷却後、35%水酸化ナトリウム溶液12.2mlを該反応混合液に加え、さらに3時間45分還流した後、水およびエーテルを加える。不溶物を濾過し、水およびエーテルで洗浄して融点124℃のN-(4-クロロベンジル)-N-(4-メチルベンゼンスルフォニル)-2-ニトロ-4-メトキシアニリン98gを得た。また、上記エーテル層をエバポレーションすることによって融点が124℃である結晶をさらに10g得た。C) 2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-メトキシニトロベンゼン上記方法Bにおいて作成したN-(4-クロロベンジル)-N-(4-メチルベンゼンスルフォニル)-2-ニトロ-4-メトキシアニリン108gをプロピオン酸940mlと濃硫酸102mlとの混合液に加える。次いで、該混合液を95℃で1時間30分加熱し、その後減圧エバポレーションによりその容量を半分にまで濃縮する。次いで、氷水中に注ぎ水酸化アンモニウムにより中和する。その後、得られた結晶を濾過し、水洗浄、さらにイソプロピルエーテルにより洗浄して融点135℃の2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-メトキシニトロベンゼンの結晶60gを得た。

【0031】実施例5

2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-3-ニトロピリジン

構造式(V):  $X3=4-C1$ ,  $X1=X2=X4=H$ ,  $A=2-ピリジン$

2-クロロ-3-ニトロピリジン26.5g、4-クロロベンジルアミン23.7gおよび2-メチル-5-エチルピリジン25mlを200mlのキシレンに加えて成る溶液を12時間還流する。その後、該反応系を冷却

し、水および酢酸を加え、エーテルにより抽出する。得られた有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過およびエバポレーションして、オイル状物質を得、さらに、イソプロピルエーテルにより晶出させる。ついで、該結晶を濾過および乾燥して融点100℃の2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-3-ニトロピリジンの結晶27gを得た。

#### 【0032】実施例6

2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-3-ニトロ-5-クロロピリジン

構造式(V):  $X1=5-C1$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4-C1$ ,  $X4=H$ ,  $A=2-ピリジン$

4-クロロベンジルアミン20.9gと2,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン15.7gとを250mlのキシレンおよび20mlの2-メチル-5-エチルピリジンに溶かしてなる溶液を30分還流する。冷却後、水を該反応系に加え、酢酸エチルで抽出する。その後、有機層を塩酸の希釈液により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥する。次いで、溶剤をエバポレーションにより除去し、残渣をイソプロピルエーテルにより晶出させる。この結果、融点120℃の2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-3-ニトロ-5-クロロピリジンの結晶21.2gを得た。

#### 【0033】実施例7

2-(2-フルオロ-4-ブromoフェニルメチルアミノ)-3-ニトロ-5-クロロピリジン

構造式(V):  $X1=5-C1$ ,  $X2=H$ ,  $X3=2-F$ ,  $X4=4-Br$ ,  $A=2-ピリジン$

実施例6と同様の製法により作成する。

結晶の融点: 75-77℃

#### 実施例8

2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-フルオロアニリン

構造式(V):  $X1=5-F$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4-C1$ ,  $X4=H$ ,  $A=フェニル$

上記実施例1において作成した2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-フルオロニトロベンゼン41.7gを1リットルのテトラヒドロフランに溶かし、5gのラネーニッケル存在下、常温常圧で水素添加する。水素の理論量が吸収された段階で、該触媒を濾別し、溶媒をエバポレーションにより除去する。その結果、融点が99℃の2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-フルオロアニリンの結晶を34.1g得た。

【0034】以下の実施例は該実施例8と同様の作成方法によりおこなった。

#### 実施例9

2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-メトキシアニリン

構造式(IV):  $X1=5-MeO$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4-C1$ ,  $X4=H$ ,  $A=フェニル$

結晶融点: 90℃

#### 実施例10

2-(3,4-ジクロロフェニルメチルアミノ)-5-フルオロアニリン

構造式(IV):  $X1=5-F$ ,  $X2=H$ ,  $X3=3-C1$ ,  $X4=4-C1$ ,  $A=フェニル$

結晶融点: 104℃

#### 実施例11

2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-クロロアニリン

構造式(IV):  $X1=5-C1$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4-C1$ ,  $X4=H$ ,  $A=フェニル$

結晶融点: 138℃

#### 【0035】実施例12

2-(2-フルオロ-4-ブromoフェニルメチルアミノ)-3-アミノ-5-クロロピリジン

構造式(IV):  $X1=5-C1$ ,  $X2=H$ ,  $X3=2-F$ ,  $X4=4-Br$ ,  $A=2-ピリジン$

結晶融点: 97℃

#### 実施例13

2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-3-アミノピリジン

構造式(IV):  $X1=H$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4-C1$ ,  $X4=H$ ,  $A=2-ピリジン$

結晶融点: 132℃

#### 実施例14

2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-3-アミノ-5-クロロピリジン

構造式(IV):  $X1=5-C1$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4-C1$ ,  $X4=H$ ,  $A=2-ピリジン$

オイル状物質であり、そのまま次の段階に使用。

#### 【0036】実施例15

1-(4-クロロフェニルメチル)-2-メルカプト-5-フルオロベンズイミダゾール

構造式(III):  $X1=5-F$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4-C1$ ,  $X4=H$ ,  $A=フェニル$

二硫化炭素25mlを上記実施例8により作成した2-(4-クロロフェニルメチルアミノ)-5-フルオロアニリン35.2gに加え、500mlのエタノールに溶解する。混合溶液を12時間還流し、室温に戻す。数時間そのままの状態に放置し、結晶を濾別してエタノールで洗浄する。その後、さらにイソプロパノールおよびエーテルで洗浄し、融点が215℃の1-(4-クロロフェニルメチル)-2-メルカプト-5-フルオロベンズイミダゾールの結晶33gを得る。以下の実施例は該実施例15の作成方法にしたがっておこなった。

#### 実施例16

1-(4-クロロフェニルメチル)-2-メルカプトイミダゾ[4,5-b]-ピリジン

構造式(III):  $X3=4-C1$ ,  $X1=X2=X4=$

H、A=2-ピリジン

結晶融点：216℃

【0037】実施例17

1-(4-クロロフェニルメチル)-2-メルカプト-5-クロロイミダゾ[4,5-b]ピリジン

構造式(I I I) : X1=5-C1、X2=H、X3=4-C1、X4=H、A=2-ピリジン

結晶融点：260℃

実施例18

1-(2-フルオロ-4-ブロモフェニルメチル)-2-メルカプト-5-クロロピリジン

構造式(I I I) : X1=5-C1、X2=H、X3=2-F、X4=4-Br、A=2-ピリジン

結晶融点：240℃

実施例19

エチル 4-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-メルカプトブタノエート

構造式(I) : X1=5-F、X2=H、X3=4-C1、X4=H、A=フェニル、B=S、D=CO<sub>2</sub>Et、R1=R2=R3=R4=H、n=2

上記実施例15により作成した1-(4-クロロフェニルメチル)-2-メルカプト-5-フルオロベンズイミダゾール9gとエチル4-ブロモブチレート4.4mlとを100mlアセトン中で炭酸カリウム6.3gの存在下5時間還流する。その後、溶剤を減圧下エバポレーションにより除去し、残渣を水に移し酢酸エチルにより抽出する。その後、抽出液を水酸化ナトリウムの希釈液により洗浄する。さらに、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、エバポレーションによりオイル状のエチル 4-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-メルカプトブタノエート11.9gを得て、これを次の反応段階に用いた。

【0038】以下の実施例は該実施例19の作成方法にしたがっておこなった。

実施例20

エチル 5-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-メルカプトペンタノエート

構造式(I) : X1=5-F、X2=H、X3=4-C1、X4=H、A=フェニル、B=S、D=CO<sub>2</sub>Et、R1=R2=R3=R4=H、n=3

オイル状物質であり、そのまま次の段階に使用。

実施例21

エチル 4-[1-(2-フルオロ-4-ブロモベンジル)-5-クロロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-メルカプトブタノエート

構造式(I) : X1=5-C1、X2=H、X3=2-F、X4=4-Br、A=2-ピリジン、B=S、D=CO<sub>2</sub>Et、R1=R2=R3=R4=H、n=2

結晶融点：94℃

実施例22

エチル 2-[1-(4-クロロベンジル)-5-クロロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-メルカプト-2-メチルプロピオネート

構造式(I) : X1=5-C1、X2=H、X3=4-C1、X4=H、A=2-ピリジン、B=S、D=CO<sub>2</sub>Et、R1=R2=CH<sub>3</sub>、n=0

オイル状物質であり、そのまま次の段階に使用。

【0039】実施例23

エチル 4-[1-(4-クロロベンジル)イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-メルカプトブタノエート

構造式(I) : X1=H、X2=X3=H、X4=4-C1、A=2-ピリジン、B=S、D=CO<sub>2</sub>Et、R1=R2=R3=R4=H、n=2

オイル状物質であり、そのまま次の段階に使用。

実施例24

エチル 4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-メルカプトブタノエート

構造式(X I) : X1=X2=H、B=S、D=CO<sub>2</sub>Et、R1=R2=R3=R4=H、n=2

2-メルカプトベンズイミダゾール50gを300mlのエタノールに溶解し、150mlのエタノールにナトリウム7.65gを溶かしたものを室温下攪拌しながら加える。数分室温で攪拌した後、エチル4-ブロモブチレート64.3gを手早く加える。その後、反応液を6時間還流して冷却する。次いで、溶媒をエバポレーションにより除去し、残渣を水に移し、濾過により結晶を単離する。さらに、該結晶を水洗浄およびエーテル洗浄して融点70-72℃のエチル 4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-メルカプトブタノエートの結晶を85g得た。

【0040】実施例25

エチル 5-(ベンズイミダゾール-2-イル)-メルカプトペンタノエート

構造式(X I) : X1=X2=H、B=S、D=CO<sub>2</sub>Et、R1=R2=R3=R4=H、n=3

上記実施例24の方法にしたがって作成した。

結晶融点：100℃

実施例26

エチル 4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-メルカプトブタノエート

構造式(I) : X1=H、X2=X3=H、X4=4-C1、A=フェニル、B=S、D=CO<sub>2</sub>Et、R1=R2=R3=R4=H、n=2

上記実施例24により作成したエチル 4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-メルカプトブタノエート20gを無水ジメチルフォルムアミド150mlに60%水素化ナトリウム2.9gを加えて成る懸濁液に加える。そ

の後、該混合液を80℃で30分攪拌し、室温に戻した後、20mlの無水ジメチルフォルムアミドに溶かした4-クロコクロロメチルベンゼン12.7gを滴下して加える。さらに、該混合液を5時間還流し、溶媒をエバポレーションで除去して乾燥する。残渣を水に移し、酢酸エチルにより抽出する。次いで、有機層を乾燥し、エバポレーションしてオイル状のエチル 4-[1-(4-クロコベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]メルカプトブタノエート27gを得る。さらに、該生成物は次の反応段階に使用した。

【0041】以下の実施例は該実施例26における作成方法にしたがっておこなった。

#### 実施例27

エチル 4-[1-(2,4-ジクロロベンジル)イミダゾール-2-イル]メルカプトブタノエート

構造式(I):  $X1=H, X2=H, X3=2-C1, X4=4-C1, A=フェニル, B=S, D=CO_2Et, R1=R2=R3=R4=H, n=2$

結晶融点: 92℃

#### 実施例28

3,3-ジメチルグルタル酸の酸クロライドエチルエステル

構造式(VIII):  $R5=R6=H, R1=R2=CH3, R3=R4=H, n=1, D=CO_2Et$

無水3,3-ジメチルグルタル酸50gを500mlの無水エタノールに溶かし、該混合液を12時間還流する。その後、エバポレーションし乾燥する。さらに、250mlのトルエンを残渣に加えチオニルクロライド45mlを室温で攪拌しながら滴下する。その後、該混合液を80℃で2時間加熱し、溶媒をエバポレーションにより除去する。次いで、残渣を20mmHg、115-125℃で蒸留して3,3-ジメチルグルタル酸の酸クロライドエチルエステル58.2gを得る。

【0042】以下の実施例は該実施例28の作成方法にしたがっておこなった。

#### 実施例29

3-メチルグルタル酸の酸クロライドエチルエステル

構造式(VIII):  $R5=R6=H, R1=CH3, R2=R3=R4=H, n=1, D=CO_2Et$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例30

3,3-ジエチルグルタル酸の酸クロライドエチルエステル

構造式(VIII):  $R5=R6=H, R1=R2=CH3, R3=R4=H, n=1, D=CO_2Et$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例31

3-メチル-3-エチルグルタル酸の酸クロライドエチルエステル

構造式(VIII):  $R5=R6=H, R1=CH3, R2$

$=C2H5, R3=R4=H,$

$n=$

1,  $D=CO_2Et$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例32

シクロヘキサン-1,1-二酢酸の酸クロライドエチルエステル

構造式(VIII):  $R5=R6=H, R1+R2=CH_2-CH_2-CH_2-CH_2, R3=R4=H, n=1, D=CO_2Et$

10 オイル状物質、沸点: 25mmHg、170-175℃

#### 【0043】実施例33

シクロペンタン-1,1-二酢酸の酸クロライドエチルエステル

構造式(VIII):  $R5=R6=H, R1+R2=CH_2-CH_2-CH_2, R3=R4=H, n=1, D=CO_2Et$

オイル状物質、沸点: 25mmHg、165-170℃

#### 実施例34

20 エチル 4-[1-(4-クロコベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R1=R2=CH3, R3=R4=H, n=1, D=CO_2Et, A=フェニル, B=CH_2, X1=5-F$

$X2=H, X3=4-C1, X4=H$

上記実施例8により作成した2-(4-クロコベンジルアミノ)-5-フルオロアニリン10gを100mlのクロロホルムに溶解し、アミレン(amylen)および6mlのトリエチルアミンにより安定化する。また、上記実施例28により作成した3,3-ジメチルグルタル酸の酸クロライドエチルエステル8.25gを20mlのクロロホルムに溶かし、アミレンにより安定化して前者の溶液に滴下する。この混合液を室温で2時間攪拌し、析出した結晶を濾別して溶剤をエバポレーションにより除去した。さらに、残渣を200mlのエタノールおよび30mlの濃塩酸の混液に溶かし、該混合液を10時間還流した。その後、溶剤をエバポレーションにより除去し乾燥する。さらに、残渣を水に移し、酢酸エチルにより抽出する。次いで、有機層を乾燥し、エバポレーションしてオイル状のエチル 4-[1-(4-クロコベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート14gを得た。さらに、該生成物を次の反応段階に使用した。

【0044】以下の実施例は該実施例34の作成方法にしたがっておこなった。

#### 実施例35

エチル [1-[1-(4-クロコベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]メチルシクロペント-1-イル]アセテート

30 構造式(I):  $R1+R2=CH_2-CH_2-CH_2-C$

H<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, n=1, D=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, A=フェニル, B=CH<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>=5-F, X<sub>2</sub>=H, X<sub>3</sub>=4-Cl, X<sub>4</sub>=H

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例36

エチル [1-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]メチルシクロヘキシル-1-イル]アセテート

構造式(I): R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, n=1, D=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, A=フェニル, B=CH<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>=5-F, X<sub>2</sub>=H, X<sub>3</sub>=4-Cl, X<sub>4</sub>=H

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例37

エチル 4-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I): R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, n=1, D=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, A=フェニル, B=CH<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>=5-F, X<sub>2</sub>=H, X<sub>3</sub>=3-Cl, X<sub>4</sub>=4-Cl

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 【0045】実施例38

エチル 4-[1-(4-クロロベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I): R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, n=1, D=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, A=フェニル, B=CH<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>=5-F, X<sub>2</sub>=H, X<sub>3</sub>=4-Cl, X<sub>4</sub>=H

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例39

エチル 4-[1-(4-クロロベンジル)-5-メトキシベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I): R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, n=1, D=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, A=フェニル, B=CH<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>=5-MeO, X<sub>2</sub>=H, X<sub>3</sub>=4-Cl, X<sub>4</sub>=H

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 【0046】実施例40

エチル 4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(XI): B=CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, n=1, D=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X<sub>1</sub>=X<sub>2</sub>=H

上記実施例28により作成した3,3-ジメチルグルタル酸の酸クロライドエチルエステル139, 2gを125mlクロロホルムに溶かし、アミレンにより安定化した。次いで、該溶液を5乃至10℃の温度でオルソフェニレンジアミン72, 8gとトリエチルアミン112mlとを1リットルの無水テトラヒドロフランに溶かして成る溶液に滴下して加える。次いで、該混合液を0℃で2時間攪拌し、その後50℃で1時間攪拌する。その

後、析出した結晶を濾別し、溶媒をエバポレーションにより除去した。残渣を4,4リットルのエタノールおよび444mlの濃塩酸の混液に移し、12時間還流する。その後、溶剤をエバポレーションにより除去し、残渣を水に移し、1規定の水酸化ナトリウム溶液により中和する。次いで、エーテルにより抽出し、エーテル層を乾燥、エバポレーションして融点123℃のエチル 4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-3,3-ジメチルブタノエートの結晶99gを得る。

【0047】以下の実施例は該実施例40の作成方法にしたがっておこなった。

#### 実施例41

エチル 4-(5,6-ジクロロベンズイミダゾール-2-イル)-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(XI): B=CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, n=1, D=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X<sub>1</sub>=5-Cl, X<sub>2</sub>=6-Cl

結晶融点: 128℃

#### 実施例42

エチル 4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-3-メチル-3-エチルブタノエート

構造式(XI): B=CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, n=1, D=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X<sub>1</sub>=X<sub>2</sub>=H

オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用。

#### 実施例43

エチル 4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-3,3-ジエチルブタノエート

構造式(XI): B=CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, n=1, D=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X<sub>1</sub>=X<sub>2</sub>=H

結晶融点: 81℃

#### 実施例44

エチル 4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-3-メチルブタノエート

構造式(XI): B=CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, n=1, D=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X<sub>1</sub>=X<sub>2</sub>=H

結晶融点: 105℃

#### 【0048】実施例45

エチル 4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I): R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, n=1, D=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, A=フェニル, B=CH<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>=H, X<sub>2</sub>=X<sub>3</sub>=H, X<sub>4</sub>=4-Cl

上記実施例40により作成したエチル 4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-3,3-ジメチルブタノエート9gを50mlの無水ジメチルホルムアミドに60%水素化ナトリウム21, 5gを加えて作成した懸濁液に加える。該混合液を50℃で1時間攪拌し、さらに、4-クロロベンジルクロライド5, 6gを加え、さらに得られた溶液を90℃で5時間加熱する。次いで、溶媒を

29

減圧処理により除去し、残渣を水に加えエーテルにより抽出する。その後、エーテル層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥する。さらに、エーテルをエバポレーションにより除去し、乾燥してオイル状のエチル 4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3、3-ジメチルブタノエート 12.9 g を得る。さらに、該生成物は次の反応段階に使用する。

【0049】以下の実施例は該実施例45の作成方法にしたがっておこなった。

#### 実施例46

エチル 4-[1-(2-フルオロ-4-プロモベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3、3-ジメチルブタノエート

構造式(I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=H$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Br$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例47

エチル 4-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)-3、3-ジメチルブタノエート

構造式(I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=X_4=H$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 【0050】実施例48

エチル 4-[1-(4-メチルベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3、3-ジメチルブタノエート

構造式(I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-Me$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例49

エチル 4-[1-(4-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3、3-ジメチルブタノエート

構造式(I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-F$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 【0051】実施例50

エチル 4-[1-(4-メトキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3、3-ジメチルブタノエート

構造式(I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_4=H$ ,  $X_3=4-MeO$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例51

エチル 4-[1-(4-プロモベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3、3-ジメチルブタノエート

30

構造式(I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_4=H$ ,  $X_3=4-Br$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 【0052】実施例52

エチル 4-[1-(4-クロロベンジル)-5、6-ジクロロベンズイミダゾール-2-イル]-3、3-ジメチルブタノエート

構造式(I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=6-Cl$ ,  $X_3=4-Cl$ ,  $X_4=H$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例53

エチル 4-[1-(3-トリフルオロメチルベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3、3-ジメチルブタノエート

構造式(I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=H$ ,  $X_2=X_3=H$ ,  $X_4=3-CF_3$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 【0053】実施例54

エチル 4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3-メチル-3-エチルブタノエート

構造式(I) :  $R_1=CH_3$ ,  $R_2=C_2H_5$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=H$ ,  $X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-Cl$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例55

エチル 4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3、3-ジエチルブタノエート

構造式(I) :  $R_1=R_2=C_2H_5$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=H$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=4-Cl$ ,  $X_4=H$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 【0054】実施例56

エチル 4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3-メチルブタノエート

構造式(I) :  $R_1=CH_3$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-Cl$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

#### 実施例57

エチル 4-[1-(ナフト-2-イルメチル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3、3-ジメチルブタノエート

構造式(I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=C_02Et$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_3+X_4=3, 4$ 位フェニル環,  $X_1=X_2=H$

オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。



## 【0055】実施例58

4-〔1-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)-3, 3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=X_4=H$

上記実施例47により作成したエチル 4-〔1-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)-3, 3-ジメチルブタノエート9gを濃塩酸90mlと水270mlおよび酢酸250mlから成る混液に溶解する。該混合液を4時間還流し、溶媒を減圧処理により濃縮する。次いで、残渣を水酸化ナトリウムの1規定溶液に移し、さらに、該混合物をエーテルにより洗浄する。その後、水層に二酸化硫黄を通して酸性化し、そのpHを5-6にする。次いで、析出した結晶を濾別し、水洗浄およびイソプロピルエーテル洗浄をして融点160-161°Cの4-〔1-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)-3, 3-ジメチルブタン酸の結晶5.3gを得る。

【0056】以下の実施例は該実施例58の作成方法にしたがっておこなった。

## 実施例59

5-〔1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル〕メルカプトペンタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ ,  $n=3$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=S$ ,  $X_1=5-F$ ,  $X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-Cl$

結晶融点: 184-186°C

## 実施例60

4-〔1-(2-フルオロ-4-プロモベンジル)-5-クロロイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕メルカプトブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ ,  $n=2$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=ピリジン$ ,  $B=S$ ,  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Br$

結晶融点: 156-158°C

## 実施例61

2-〔1-(4-クロロベンジル)-5-クロロイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕メルカプト-2-メチルプロパン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $n=0$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=ピリジン$ ,  $B=S$ ,  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=4-Cl$ ,  $X_4=H$

結晶融点: 188-189°C

## 実施例62

4-〔1-(4-クロロベンジル)イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕メルカプトブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ ,  $n=2$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=ピリジン$ ,  $B=S$ ,  $X_1=X_2=H$ ,  $X_3=4-Cl$ ,  $X_4=H$

結晶融点: 121-122°C

## 【0057】実施例63

4-〔1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル〕メルカプトブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ ,  $n=2$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=S$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-Cl$

結晶融点: 187-190°C

## 実施例64

4-〔1-(2, 4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル〕メルカプトブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ ,  $n=2$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=S$ ,  $X_1=X_2=H$ ,  $X_3=2-Cl$ ,  $X_4=4-Cl$

結晶融点: 117-120°C

## 実施例65

4-〔1-(4-ジクロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル〕メルカプトブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ ,  $n=2$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=S$ ,  $X_1=5-F$ ,  $X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-Cl$

結晶融点: 176-178°C

## 実施例66

4-〔1-(4-メチルベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル〕-3, 3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-Me$

結晶融点: 147-148°C

## 【0058】実施例67

4-〔1-(4-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル〕-3, 3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-F$

結晶融点: 180-181°C

## 実施例68

4-〔1-(4-メトキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル〕-3, 3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-MeO$

結晶融点: 149-150°C

## 【0059】実施例69

4-〔1-(4-プロモベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル〕-3, 3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-Br$

結晶融点: 171-172°C

## 50 実施例70

4-[1-(4-クロロベンジル)-5,6-ジクロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=5-C1$ ,  $X_2=6-C1$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

結晶融点: 197-199°C

【0060】実施例71

4-[1-(3-トリフルオロメチルベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸 10

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=3-CF_3$

結晶融点: 163-164°C

実施例72

[1-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-メチルシクロペンタ-1-イル]酢酸

構造式(I):  $R_1+R_2=CH_2CH_2CH_2CH_2$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=5-F$ ,  $X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$  20

結晶融点: 164-165°C

【0061】実施例73

[1-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-メチルシクロヘキシー-1-イル]酢酸

構造式(I):  $R_1+R_2=CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=5-F$ ,  $X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

結晶融点: 182-184°C

実施例74

4-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=5-F$ ,  $X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

結晶融点: 164-165°C

実施例75

4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3-メチル-3-エチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=C_2H_5$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

結晶融点: 120-123°C

【0062】実施例76

4-[1-(2-フルオロ-4-ブロモベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Br$

結晶融点: 147-148°C

実施例77

4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

結晶融点: 170-171°C

実施例78

4-[1-(4-クロロベンジル)-5-メトキシベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=5-MeO$ ,  $X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

結晶融点: 174-176°C

実施例79

4-[1-(4-クロロベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=5-C1$ ,  $X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

結晶融点: 205-207°C

【0063】実施例80

4-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸 30

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=3-C1$ ,  $X_4=4-C1$

結晶融点: 177-180°C

実施例81

4-[1-(4-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-NO_2$  40

結晶融点: 192-194°C

実施例82

4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジエチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=C_2H_5$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

結晶融点: 139-140°C

実施例83

50 4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール

35

-2-イル]-3-メチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=H, R_2=CH_3, R_3=R_4=H, n=1, D=CO_2H, A=フェニル, B=CH_2, X_1=X_2=X_3=H, X_4=4-C1$

結晶融点: 201-202°C

## 【0064】実施例84

4-[1-(ナフト-2-イルメチル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3, R_3=R_4=H, n=1, D=CO_2H, A=フェニル, B=CH_2, X_1=X_2=H, X_3+X_4=3, 4位におけるフェニル環$

結晶融点: 147-149°C

## 実施例85

4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタンアミド

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3, R_3=R_4=H, n=1, D=CONH_2, A=フェニル, B=CH_2, X_1=X_2=X_4=H, X_3=4-C1$

上記実施例77により作成した4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸11.7gを100mlの無水トルエンと3mlのチオニルクロライドとの混液に加える。次いで、この混合液を80°Cで4時間加熱し、溶媒をエバポレーションにより除去する。その後、残渣を50mlのクロロホルムに移し、アミレンで安定化し、50mlの28%水酸化アンモニウム溶液に滴下する。その後、混合液を室温で1時間30分攪拌し、デカンテーションをおこなう。該有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、溶媒をエバポレーションにより除去する。その残渣をイソプロピルエーテルにより結晶化し、アセトニトリルで再結晶する。その結果、融点163-165°Cの4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタンアミドの結晶5.1gを得る。

## 【0065】実施例85

4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブチロニトリル

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3, R_3=R_4=H, n=1, D=CN, A=フェニル, B=CH_2, X_1=X_2=X_4=H, X_3=4-C1$

上記実施例85の4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタンアミド2.7gを50mlのクロロホルムに溶かす。次いで、2.3mlのオキシ塩化リンを加え、混合液を5時間還流する。冷却後、溶媒をエバポレーションにより除去し、残渣を水に移し、酢酸エチルによって抽出する。この有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、さらにエバポレーションしてオイル状物質を得る。その後、該オイルをエーテルにより結晶化し、該結晶を濾別する。さらに、エーテルで洗浄して乾燥し、融点110°C

36

の4-[1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブチロニトリルの結晶を2.5g得る。

## 実施例87

4-[1-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3, R_3=R_4=H, n=1, D=CO_2H, A=フェニル, B=CH_2, X_1=X_2=X_3=H, X_4=4-OH$

上記実施例68により作成した4-[1-(4-メトキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸2gを酢酸40mlおよび48%臭化水素酸40mlの混液に溶かす。次いで、該混合液を3時間還流し、溶媒をエバポレーションにより除去する。その後、残渣に1規定水酸化ナトリウム溶液を加えてpHを9乃至10に調節する。さらに、該水層をエーテルで洗浄し、二酸化イオウによりpH5.5になるまで酸化する。析出した結晶を濾別し、水で洗い、さらにエーテル洗浄して、9:1クロロホルム/メタノールの溶離剤によるシリカゲルクロマトグラフ処理により融点215-216°Cの4-[1-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸の結晶を0.4g得る。

## 【0066】実施例88

トランス-シクロブタン-1,2-ジカルボン酸の酸クロライドエチルエステル

構造式(VIII):  $R_1+R_5=CH_2-CH_2, R_2=R_6=H, D=CO_2Et, n=0$

エチル トランス-シクロブタン-1,2-ジカルボキシレート14.2gを100mlのエタノールに溶かす。次いで、粒状の水酸化ナトリウム2.8gを30mlの水とともに加える。その後、混合液を1時間還流し、溶媒をエバポレーションにより除去する。残渣に水を加え、エーテルにより洗浄する。さらに、水層を希塩酸で酸性化し、その後エーテルによる抽出をおこなう。該エーテル層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、さらにエバポレーションしてトランス-シクロブタン-1,2-ジカルボン酸のモノエチルエステル7.5gを得る。さらに、該7.5gの生成物に対して、チオニルクロライド6mlおよびトルエン50mlを加え、該混合液を2時間還流する。次いで、溶媒をエバポレーションして除去し、残渣を乾燥してオイル状のトランス-シクロブタン-1,2-ジカルボン酸の酸クロライドエチルエステル9gを得る。さらに、該最終生成物は次の反応段階に用いた。

## 実施例89

エチル トランス-2-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]シクロブタン-1-カルボキシレート

構造式(I):  $R_1+R_5=CH_2CH_2, R_2=R_6=H,$

A=フェニル、B=CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、D=CO<sub>2</sub>Et、n=0  
X<sub>1</sub>=5-F、X<sub>2</sub>=H、X<sub>3</sub>=4-Cl、X<sub>4</sub>=H  
上記実施例34の方法にしたがって作成した。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階で使用了。

#### 実施例90

トランス-2-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]シクロブタン-1-カルボン酸

構造式(I): R<sub>1</sub>+R<sub>5</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>=R<sub>6</sub>=H、  
A=フェニル、B=CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、D=COOH、n=0  
X<sub>1</sub>=5-F、X<sub>2</sub>=H、X<sub>3</sub>=4-Cl、X<sub>4</sub>=H  
上記実施例58の方法にしたがって作成した。

融点: 173-175℃

#### 【0067】実施例91

エチル 4-[1-(4-クロロフェニルメチル)-5-クロロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I): R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H、A=2-ピリジン、B=CH<sub>2</sub>、D=CO<sub>2</sub>Et、n=1  
X<sub>1</sub>=5-Cl、X<sub>2</sub>=X<sub>3</sub>=H、X<sub>4</sub>=4-Cl

上記実施例14により作成した2-(4-クロロベンジルアミノ)-3-アミノ-5-クロロピリジン16.5gをエタノール25mlおよび酢酸25mlの混液に溶かす。さらに、エチル 4-ホルミル-3,3-ジメチルブタノエート12.1gを加え、混合液を室温で4時間攪拌する。次いで、溶媒をエバポレーションにより除去し、残渣を1,2-ジメトキシエタン200mlに溶かす。さらに、ヨウ素20gを加え、該溶液を50℃で16時間加熱する。その後、溶媒をエバポレーションして除き、残渣を水に移しとり、エーテルにより抽出をおこなう。該エーテル層を水で洗浄し、さらに硫酸マグネシウムにより乾燥した後、エバポレーションする。次いで、得られたオイル状物質を7:3シクロヘキサン/酢酸エチルの溶離剤を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフ処理し、オイル状のエチル 4-[1-(4-クロロフェニルメチル)-5-クロロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート10gを得る。このオイル状物質はそのまま次の反応段階に用いる。

(エチル 4-ホルミル-3,3-ジメチルブタノエートの作成法) 実施例28により作成した3,3-ジメチルグルタル酸の酸クロライドエチルエステル40gをテトラヒドロフラン400mlに溶かす。次いで、5%パラジウム-チャコール2gと2,6-ルチジン22.8mlとを加え、該混合液を常圧室温下、水素添加する。水素の吸収が終了した時点で、上記触媒を濾別し、溶媒をエバポレーションして除く。さらに、残渣を水に移し、エーテルにより抽出をおこなう。その後、該エーテル層を冷却しながら希塩酸により洗浄し、さらに、冷却しながら炭酸水素ナトリウム溶液により洗浄する。次い

で、硫酸マグネシウムにより乾燥し、エバポレーションした後、蒸留によって沸点20mmHg、112-118℃の液状のエチル 4-ホルミル-3,3-ジメチルブタノエート18gを得る。

#### 【0068】実施例92

4-[1-(4-クロロフェニルメチル)-5-クロロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I): R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H、A=2-ピリジン、B=CH<sub>2</sub>、D=COOH、n=1  
X<sub>1</sub>=5-Cl、X<sub>2</sub>=X<sub>3</sub>=H、X<sub>4</sub>=4-Cl

上記実施例58の方法にしたがって、上記実施例91により作成したエチル 4-[1-(4-クロロフェニルメチル)-5-クロロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエートを出発原料として反応をおこない、融点120-122℃の4-[1-(4-クロロフェニルメチル)-5-クロロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸の結晶を得る。

#### 20 実施例93

2-(4-メチルチオベンジル)アミノ-5-フルオロニトロベンゼン

構造式(V): X<sub>1</sub>=5-F、X<sub>2</sub>=X<sub>3</sub>=H、X<sub>4</sub>=4-SCH<sub>3</sub>、A=フェニル

2-アミノ-5-フルオロニトロベンゼン24.8gと4-メチルチオベンジルクロライド27.6gとを混合し、無水酢酸ナトリウム14.4gとヨウ素0.3gとを加える。該混合液を120℃で12時間攪拌しながら加熱する。その後冷却し、希塩酸を加え酢酸エチルにより抽出をおこなう。次いで、有機層を希塩酸で洗浄し、さらに水で洗浄する。さらに、硫酸マグネシウムで乾燥してエバポレーションにより溶媒を除去する。その後、得られたオイル状物質をイソプロピルエーテルで結晶化して融点117℃の2-(4-メチルチオベンジル)アミノ-5-フルオロニトロベンゼンの結晶23.8gを得る。

#### 【0069】実施例94

2-(4-メチルチオベンジル)アミノ-5-フルオロアニリン

構造式(IV): X<sub>1</sub>=5-F、X<sub>2</sub>=X<sub>3</sub>=H、X<sub>4</sub>=4-SCH<sub>3</sub>、A=フェニル

上記実施例8の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 112℃

#### 実施例95

エチル 4-[1-(4-メチルチオベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I): R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H、A=フェニル、B=CH<sub>2</sub>、D=CO<sub>2</sub>Et、n=1

X<sub>1</sub>=5-F、X<sub>2</sub>=X<sub>3</sub>=H、X<sub>4</sub>=4-SCH<sub>3</sub>

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に用いる。

#### 実施例96

4-[1-(4-メチルチオベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$

$X_1=5-F$ ,  $X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-SC_6H_5$

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 154-155°C

#### 【0070】実施例97

4-[1-(4-メチルスルホニルベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$

$X_1=5-F$ ,  $X_2=X_3=H$ ,  $X_4=4-SO_2CH_3$

上記実施例96により作成した4-[1-(4-メチルチオベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸3gを100mlのメタノールに溶かす。次いで、該溶液を0°Cに冷却し、70%メタクロロ過安息香酸3.8gを加える。その後、該混合液を室温で10時間攪拌する。析出する結晶を濾別し、メタノールで洗浄し、乾燥して融点221-222°Cの4-[1-(4-メチルスルホニルベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸2.4gを得る。

#### 実施例98

2-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ-5-クロロニトロベンゼン

構造式(V):  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=3-Cl$ ,  $X_4=4-Cl$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例3の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 129°C

#### 実施例99

2-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ-5-クロロアニリン

構造式(V):  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=3-Cl$ ,  $X_4=4-Cl$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例8の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 80°C

#### 実施例100

エチル 4-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$

$X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=3-Cl$ ,  $X_4=4-Cl$

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 【0071】実施例101

4-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$

$X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=4-Cl$ ,  $X_5=3-Cl$

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 183-184°C

#### 実施例102

2-(2-フルオロ-4-プロモベンジル)アミノ-5-フルオロニトロベンゼン

構造式(V):  $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Br$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例1の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 130°C

#### 実施例103

2-(2-フルオロ-4-プロモベンジル)アミノ-5-フルオロアニリン

構造式(IV):  $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Br$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例8の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 実施例104

エチル 4-[1-(2-フルオロ-4-プロモベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$

$X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Br$

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 【0072】実施例105

4-[1-(2-フルオロ-4-プロモベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$

$X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_5=4-Br$

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 145-147°C

#### 実施例106

2-(4-プロモベンジル)アミノ-5-フルオロニトロベンゼン

構造式(V):  $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=4-Br$ ,  $X_4=H$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例1の方法にしたがって作成する。

41

結晶融点: 163°C

実施例107

2-(4-ブロモベンジル)アミノ-5-フルオロアニリン

構造式(IV):  $X1=5-F$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4-Br$ ,  $X4=H$ ,  $A=フェニル$ 

上記実施例8の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 97°C

実施例108

エチル 4-[1-(4-ブロモベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R1=R2=CH3$ ,  $R3=R4=H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$  $X1=5-F$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-Br$ 

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

【0073】実施例109

4-[1-(4-ブロモベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R1=R2=CH3$ ,  $R3=R4=H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$  $X1=5-F$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-Br$ 

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 172-174°C

実施例110

2-(4-メトキシベンジル)アミノ-5-クロロニトロベンゼン

構造式(V):  $X1=5-Cl$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-ONH_2$ ,  $A=フェニル$ 

上記実施例3の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 114°C

実施例111

2-(4-メトキシベンジル)アミノ-5-クロロアニリン

構造式(IV):  $X1=5-Cl$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-ONH_2$ ,  $A=フェニル$ 

上記実施例8の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 108°C

実施例112

エチル 4-[1-(4-メトキシベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R1=R2=CH3$ ,  $R3=R4=H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$  $X1=5-Cl$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-ONH_2$ 

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

【0074】実施例113

42

4-[1-(4-メトキシベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R1=R2=CH3$ ,  $R3=R4=H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$  $X1=5-Cl$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-ONH_2$ 

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 144-145°C

実施例114

2-(4-メチルチオベンジル)アミノ-5-クロロニトロベンゼン

構造式(V):  $X1=5-Cl$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-ONH_2$ ,  $A=フェニル$ 

上記実施例93の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 74°C

実施例115

2-(4-メチルチオベンジル)アミノ-5-クロロアニリン

構造式(IV):  $X1=5-Cl$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-ONH_2$ ,  $A=フェニル$ 

上記実施例8の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 131°C

実施例116

エチル 4-[1-(4-メチルチオベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R1=R2=CH3$ ,  $R3=R4=H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$  $X1=5-Cl$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-ONH_2$ 

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

【0075】実施例117

4-[1-(4-メチルチオベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R1=R2=CH3$ ,  $R3=R4=H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$  $X1=5-Cl$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-ONH_2$ 

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

40 結晶融点: 138-139°C

実施例118

4-[1-(4-メチルスルホキシベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R1=R2=CH3$ ,  $R3=R4=H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$  $X1=5-Cl$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-ONH_2$ 

上記実施例117により作成した4-[1-(4-メチルチオベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-

－イル]－3、3－ジメチルブタン酸5gを350mlのメタノールに溶かす。該溶液を0℃で攪拌し、75%メタクロコ過安息香酸2.9gを加える。該混合液を30分冷却攪拌し、さらに室温で4時間攪拌する。その後、該溶液を濃縮乾燥し、残渣に水とエーテルを加え抽出をおこなう。このようにして得た結晶を濾別し、エーテルで洗浄し、エーテル/メタノール/酢酸90:10:0.5の溶離剤を用いてシリカゲルクロマトグラフ処理をおこない融点161-162℃の4-[1-(4-メチルスルホキシベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]－3、3-ジメチルブタン酸の結晶2.5gを得る。

#### 実施例119

4-[1-(4-メチルスルホニルベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]－3、3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$   
 $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-SO_2CH_3$

上記実施例97の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 228-230℃

#### 【0076】実施例120

2-(2-フルオロ-4-クロロベンジル)アミノ-5-クロロニトロベンゼン

構造式(V):  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Cl$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例3の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 130℃

#### 実施例121

2-(2-フルオロ-4-クロロベンジル)アミノ-5-クロロアニリン

構造式(IV):  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Cl$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例8の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 【0077】実施例122

エチル 4-[1-(2-フルオロ-4-クロロベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]－3、3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$   
 $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Cl$

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 実施例123

4-[1-(2-フルオロ-4-クロロベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]－3、3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$

フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$

$X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Cl$   
 上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 186-188℃

#### 実施例124

2-(4-クロロベンジル)アミノ-5-ブロモニトロベンゼン

構造式(V):  $X_1=5-Br$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-Cl$ ,  $A=$ フェニル

10 上記実施例3の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 118℃

#### 【0078】実施例125

2-(4-クロロベンジル)アミノ-5-ブロモアニリン

構造式(IV):  $X_1=5-Br$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-Cl$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例8の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 149℃

#### 実施例126

20 エチル 4-[1-(4-クロロベンジル)-5-ブロモベンズイミダゾール-2-イル]－3、3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$

$X_1=5-Br$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-Cl$

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 実施例127

30 4-[1-(4-クロロベンジル)-5-ブロモベンズイミダゾール-2-イル]－3、3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$

$X_1=5-Br$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-Cl$

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 219-221℃

#### 実施例128

2-(4-メトキシベンジル)アミノ-5-フルオロニトロベンゼン

40 構造式(V):  $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-OMe$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例1の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 106℃

#### 【0079】実施例129

2-(4-メトキシベンジル)アミノ-5-フルオロアニリン

構造式(IV):  $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-OMe$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例8の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 123℃

#### 50 実施例130

エチル 4-[1-(4-メトキシベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$

$X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-OMe$

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 実施例131

4-[1-(4-メトキシベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$

$X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-OMe$

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 137-138°C

#### 【0080】実施例132

2-(2-フルオロ-4-プロモベンジル)アミノ-5-クロロニトロベンゼン

構造式(V):  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Br$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例3の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 130°C

#### 実施例133

2-(2-フルオロ-4-プロモベンジル)アミノ-5-クロロアニリン

構造式(IV):  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Br$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例8の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 89°C

#### 実施例134

エチル 4-[1-(2-フルオロ-4-プロモベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$

$X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-Br$

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 【0081】実施例135

4-[1-(2-フルオロ-4-プロモベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$

$X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=2-F$ ,  $X_4=4-OB$

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 176-177°C

#### 実施例136

2-(4-プロモベンジル)アミノ-5-クロロニトロベンゼン

構造式(V):  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-Br$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例3の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 136°C

#### 実施例137

2-(4-プロモベンジル)アミノ-5-クロロアニリン

構造式(IV):  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-Br$ ,  $A=$ フェニル

上記実施例8の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 152°C

#### 実施例138

エチル 4-[1-(4-プロモベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$

$X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-Br$

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 【0082】実施例139

4-[1-(4-プロモベンジル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$

$X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_5=4-Br$

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 実施例140

2-(ナフト-2-イルメチル)アミノ-5-クロロニトロベンゼン

構造式(V):  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3+X_4=3,4$ 位フェニル環形成,  $A=$ フェニル

上記実施例93の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 143°C

#### 実施例141

2-(ナフト-2-イルメチル)アミノ-5-クロロアニリン

構造式(IV):  $X_1=5-Cl$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3+X_4=3,4$ 位フェニル環形成

$A=$ フェニル

上記実施例8の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 124°C

#### 実施例142

エチル 4-[1-(ナフト-2-イルメチル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

50



構造式 (I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$   
 $X_1=5-C1$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3+X_4=3$ , 4位フェニル環形成、

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 【0083】実施例143

4-[1-(ナフト-2-イルメチル)-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式 (I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$   
 $X_1=5-C1$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3+X_4=3$ , 4位フェニル環形成、

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 168-169°C

#### 実施例144

1-(ナフト-2-イルメチル)アミノ-5-フルオロニトロベンゼン

構造式 (V) :  $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3+X_4=3$ , 4位フェニル環形成,  $A=$ フェニル

上記実施例93の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 170°C

#### 実施例145

1-(ナフト-2-イルメチル)アミノ-5-フルオロアニリン

構造式 (IV) :  $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3+X_4=3$ , 4位フェニル環形成,  $A=$ フェニル

上記実施例8の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 118°C

#### 実施例146

エチル 4-[1-(ナフト-2-イルメチル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式 (I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$   
 $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3+X_4=3$ , 4位フェニル環形成、

上記実施例34の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 【0084】実施例147

4-[1-(ナフト-2-イルメチル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-3,3-ジメチルブタン酸

構造式 (I) :  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$   
 $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3+X_4=3$ , 4位フェニル環形成、

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 157-158°C

#### 実施例148

シクロプロパン-1,1-二酢酸の酸クロライドエチルエステル

構造式 (VII) :  $R_5=R_6=H$ ,  $R_1+R_2=CH_2$ ,  $CH_2$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=1$ ,  $D=CO_2Et$

上記実施例28の方法にしたがって、無水シクロプロパン-1,1-二酢酸から作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

(無水シクロプロパン-1,1-二酢酸の作成方法) シクロプロパン-1,1-ジアセトニトリル (該試薬の作成方法は以下の文献による。SEYDEN, PENNE J., ROUX, SHMITT M. C., Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 9, 3810-3812; CHAMBOUX B., ETIENNE Y., PALLAUD R., C. R. Acad. Science Paris 1962, 255, p. 536-538) 11gを150mlの20%水酸化カリウム溶液に加え、該混合液を12時間還流する。冷却後、混合液をエーテルで洗浄し、さらに、その水層を塩酸で酸性化する。その後、塩化ナトリウムによりその飽和溶液とし、酢酸エチルにより抽出をおこなう。次いで、その有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、エバポレーションにより溶媒を除去する。その結果、融点105°Cのシクロプロパン-1,1-二酢酸10.5gを得る。さらに、得られた酸を50mlの無水酢酸に溶かし、次いで、該混合液を5時間還流する。その後、溶媒をエバポレーションにより除き、融点102°Cの無水シクロプロパン-1,1-二酢酸の結晶10.2gを得る。

#### 【0085】実施例149

エチル [1-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]メチルシクロプロパン-1-イル]アセテート

構造式 (I) :  $R_1+R_2=CH_2CH_2$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$   
 $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

上記実施例34の方法にしたがって上記実施例148により作成したシクロプロパン-1,1-二酢酸の酸クロライドエチルエステルを用いて作成する。なお、生成物はオイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 実施例150

[1-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]メチルシクロプロパン-1-イル]酢酸

構造式 (I) :  $R_1+R_2=CH_2CH_2$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $A=$ フェニル,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$   
 $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 181-183°C

#### 実施例151

トランスシクロペンタン-1,2-ジカルボン酸の酸クロライドエチルエステル

構造式(VIII) :  $R1+R5=CH_2CH_2CH_2$ ,  $R2=R6=H$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=0$

上記実施例88の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 実施例152

エチル トランス-2-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル] シクロペンタン-1-カルボキシレート

構造式(I) :  $R1+R5=CH_2CH_2CH_2$ ,  $R2=R6=H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CR_5R_6$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=0$

$X1=5-F$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4-Cl$ ,  $X4=H$

上記実施例34の方法にしたがって上記実施例151により作成したトランスシクロペンタン-1, 2-ジカルボン酸の酸クロライドエチルエステルを用いて作成する。なお、生成物はオイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 【0086】実施例153

トランス-2-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル] シクロペンタン-1-カルボン酸

構造式(I) :  $R1+R5=CH_2CH_2CH_2$ ,  $R2=R6=H$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CR_5R_6$ ,  $D=COOH$ ,  $n=0$

$X1=5-F$ ,  $X2=H$ ,  $X3=4-Cl$ ,  $X4=H$

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点:  $210-211^\circ C$

#### 実施例154

エチル 4-[1-(4-クロロベンジル) イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] -3, 3-ジメチルブタノエート

構造式(I) :  $R1=R2=CH_3$ ,  $R3=R4=H$ ,  $A=2-ピリジン$ ,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$

$X1=H$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-Cl$

上記実施例91の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 【0087】実施例155

4-[1-(4-クロロベンジル) イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] -3, 3-ジメチルブタン酸

構造式(I) :  $R1=R2=CH_3$ ,  $R3=R4=H$ ,  $A=2-ピリジン$ ,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$

$X1=H$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X5=4-Cl$

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点:  $138-140^\circ C$

#### 実施例156

5-ホルミル-4, 4-ジメチルバレロニトリル

構造式(VIII') :  $R1=R2=CH_3$ ,  $R3=R4=R5=R6=H$

$n=2$ ,  $D=CN$

A: エチル 4-(ジオキソラン-2-イル) -3, 3

ジメチルブタノエート

上記実施例91により作成したエチル 4-ホルミル-3, 3-ジメチルブタノエート74gを、パラトルエンスルホン酸0.5gおよびエチレングリコール26.7gの存在下、無水トルエン450mlに溶かす。次いで、この混合液を還流し、反応中に生成した水をいわゆるディーンスターク (Dean Stark) 装置により除去する。このようにして2時間還流した後、溶媒をエバポレーションにより除去し、さらに残渣を蒸留して沸点が10mmHg,  $138-140^\circ C$ の液状のエチル 4-(ジオキソラン-2-イル) -3, 3-ジメチルブタノエートを86.7g得る。

B: 4-(ジオキソラン-2-イル) -3, 3-ジメチルブタノール

上記の如く作成した4-(ジオキソラン-2-イル) -3, 3-ジメチルブタノエート86.7gを720mlのエーテルに溶かす。該溶液を700mlのエーテルに水素化リチウムアルミニウム9gを加えて成る懸濁液に $10^\circ C$ で滴下する。反応終了後、該混合液を室温で3時間攪拌し、その後 $10^\circ C$ に冷却する。次いで、該温度条件のまま、硫酸ナトリウムの飽和水溶液を沈殿が析出するまで滴下し、その沈殿を濾別する。その後、濾液を $30^\circ C$ でエバポレーションし乾燥する。その結果、オイル状の4-(ジオキソラン-2-イル) -3, 3-ジメチルブタノールを81.9g得る。該生成物はこのまま次の反応段階に使用する。

C: 4-(ジオキソラン-2-イル) -3, 3-ジメチルブタノール メシレート

上記の如く作成した4-(ジオキソラン-2-イル) -3, 3-ジメチルブタノール81.9gを600mlのクロロホルムに溶かし、トリエチルアミン62mlの存在下、アミレンにより安定化する。その後、該混合液を $5^\circ C$ に冷却し、81mlのメシクロライドを滴下する。さらに、該反応系を $5^\circ C$ で4時間攪拌し、この温度で一晩放置する。その後、冷水で洗浄し、 $30^\circ C$ でエバポレーションして溶媒を除去する。得られた残渣をエーテルに溶かし炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。さらに、該エーテル層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、 $30^\circ C$ でエバポレーションして93.5gの4-(ジオキソラン-2-イル) -3, 3-ジメチルブタノール メシレートを得る。

D: 5-(ジオキソラン-2-イル) -4, 4-ジメチルバレロニトリル

【0088】上記反応段階Cにより作成したメシレート93.5gを500mlのアセトニトリルに溶かす。次いで、シアン化カリウム50gおよびクラウンエーテル18-6を加える。さらに、該混合液を8時間還流し、水を加え、酢酸エチルにより抽出をおこなう。次いで、その有機層を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレーションにより溶媒を除去する。次い

51

で、得られた残渣を減圧下で蒸留し、沸点0.5mmHg、90-98℃の5-(ジオキソラン-2-イル)-4,4-ジメチルバレロニトリル50gを得る。

E: 5-ホルミル-4,4-ジメチルバレロニトリル  
上記反応段階Dにより得た5-(ジオキソラン-2-イル)-4,4-ジメチルバレロニトリル50gを、濃塩酸140mlおよび水700mlの存在下、アセトン1.3リットルに溶かす。次いで、該混合液を室温で5時間攪拌する。その後、減圧下でアセトンを除去し、残渣にエーテルを加え、水で洗浄する。その後、エバポレーションにより乾燥し、5-ホルミル-4,4-ジメチルバレロニトリル35gを得る。

#### 【0089】実施例157

5-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-4,4-ジメチルバレロニトリル

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=2$ ,  $D=CN$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

上記実施例91の方法にしたがって上記実施例156により作成した5-ホルミル-4,4-ジメチルバレロニトリルから作成する。なお、生成物はオイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 実施例158

5-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-4,4-ジメチルペンタン酸

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $n=2$ ,  $D=COOH$ ,  $A=フェニル$ ,  $B=CH_2$ ,  $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

上記実施例157により作成した5-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-4,4-ジメチルバレロニトリル3gを水30mlおよびエタノール30mlの混液に溶かす。次いで、粒状の水酸化ナトリウム3gを該混合液に加えて15時間還流する。その後、冷却し、100mlの水を加えてエーテル洗浄する。次いで、その水層に二酸化硫黄ガスを通して酸性化し、析出する結晶を濾別する。その後、該結晶を水で洗浄し、さらにイソプロピルエーテルで洗浄した後乾燥する。その結果、融点184-186℃の5-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]-4,4-ジメチルペンタン酸の結晶2.3gを得る。

#### 【0090】実施例159

シクロヘキセン-シス-4,5-ジカルボン酸の酸クロライドエチルエステル

構造式(VIII):  $R_1=R_5=H$ ,  $R_2+R_6=CH_2-CH=CH-CH_2$

$n=0$ ,  $D=CO_2Et$

上記実施例28の方法にしたがって無水シクロヘキセン

52

-シス-4,5-ジカルボン酸から作成する。なお、生成物はオイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 実施例160

エチル シス-5-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]シクロヘキセン-4-カルボキシレート

構造式(I):  $R_1=R_5=H$ ,  $R_2+R_6=CH_2-CH=CH-CH_2$

$A=フェニル$ ,  $B=CR_5R_6$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=0$   
 $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

上記実施例34の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 136℃

#### 実施例161

シス-5-[1-(4-クロロベンジル)-5-フルオロベンズイミダゾール-2-イル]シクロヘキセン-4-カルボン酸

構造式(I):  $R_1=R_5=H$ ,  $R_2+R_6=CH_2-CH=CH-CH_2$

$A=フェニル$ ,  $B=CR_5R_6$ ,  $D=COOH$ ,  $n=0$   
 $X_1=5-F$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-C1$

上記実施例58の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 185-186℃

#### 実施例162

2-(4-メチルチオベンジル)アミノ-3-ニトロ-5-クロロピリジン

構造式(V):  $X_1=5-C1$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=4-SCH_3$ ,  $X_4=H$

$A=2-ピリジン$

上記実施例6の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 88℃

#### 【0091】実施例163

2-(4-メチルチオベンジル)アミノ-3-アミノ-5-クロロピリジン

構造式(IV):  $X_1=5-C1$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=4-SCH_3$ ,  $X_4=H$

$A=2-ピリジン$

上記実施例14の方法にしたがって作成する。

結晶融点: 116℃

#### 実施例164

エチル 4-[1-(4-メチルチオベンジル)-5-クロロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルブタノエート

構造式(I):  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$

$A=2-ピリジン$ ,  $B=CH_2$ ,  $D=CO_2Et$ ,  $n=1$   
 $X_1=5-C1$ ,  $X_2=H$ ,  $X_3=H$ ,  $X_4=4-SCH_3$

上記実施例91の方法にしたがって作成する。オイル状物質であり、そのままの反応段階に使用する。

#### 実施例165

4-[1-(4-メチルチオベンジル)-5-クロロイ

53

54

ミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] -3, 3-ジメチルブタン酸

上記実施例92の方法にしたがって作成する。

構造式 (I) :  $R1=R2=CH3$ ,  $R3=R4=H$

結晶融点:  $125-126^{\circ}C$

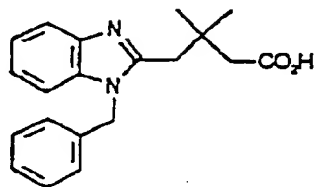
$A=2$ -ピリジン,  $B=CH_2$ ,  $D=COOH$ ,  $n=1$

【0092】

$X1=5-Cl$ ,  $X2=H$ ,  $X3=H$ ,  $X4=4-SCH_3$

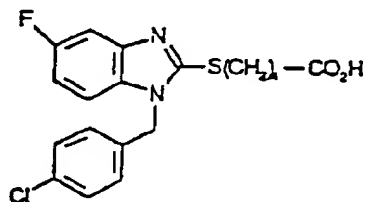
【表1】

実施例 58



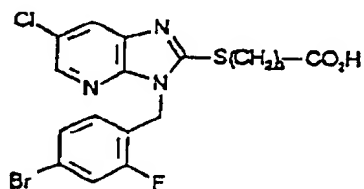
UP 116-52

実施例 59



UP 116-11

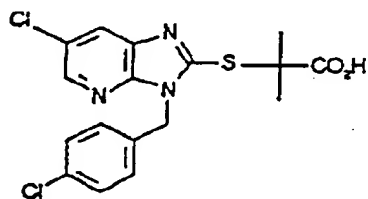
実施例 60



UP 116-17

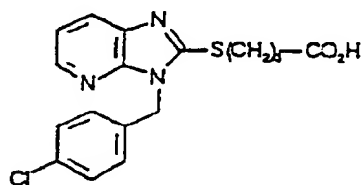
【表2】

実施例 61



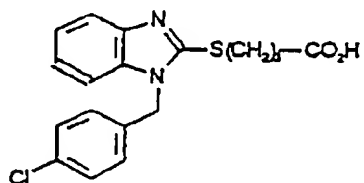
UP 116-21

実施例 62



UP 116-13

実施例 63



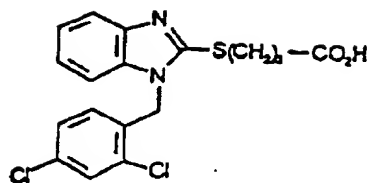
UP 116-16

【表3】

55

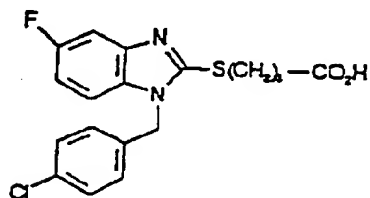
56

実施例 64



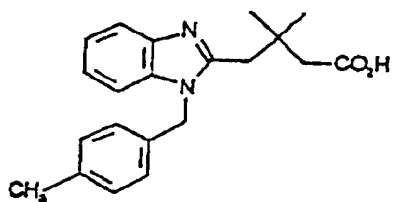
UP 116-18

実施例 65



UP 116-1

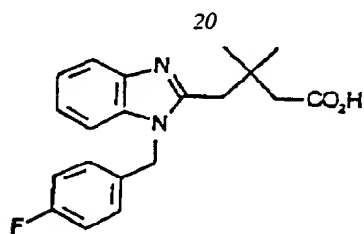
実施例 66



UP 116-57

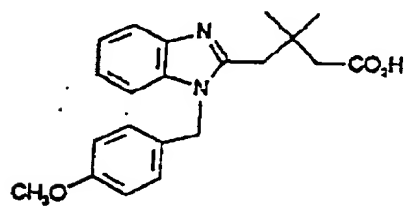
【表4】

実施例 67



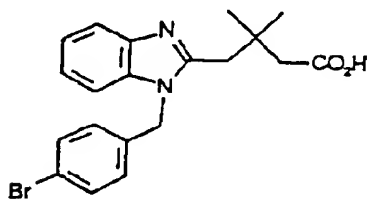
UP 116-56

実施例 68



UP 116-55

実施例 69



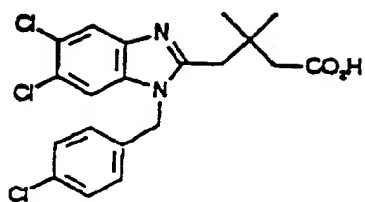
UP 116-59

【表5】

57

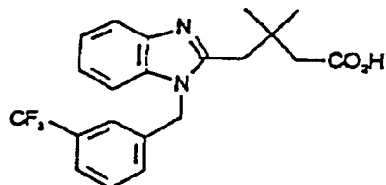
58

実施例 70



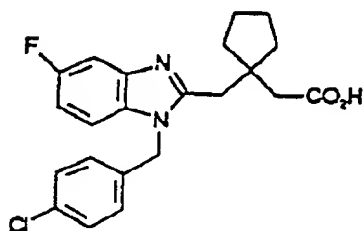
UP 116-63

実施例 71



UP 116-67

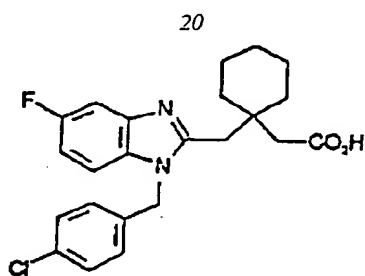
実施例 72



UP 116-53

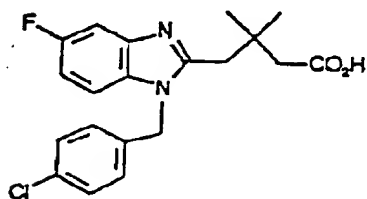
【表 6】

実施例 73



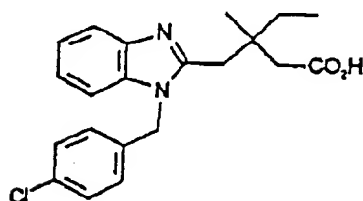
UP 116-54

実施例 74



UP 116-47

実施例 75



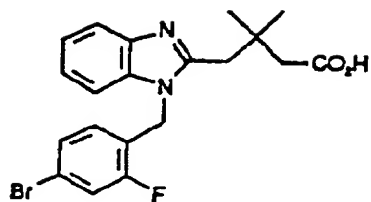
UP 116-65

【表 7】

59

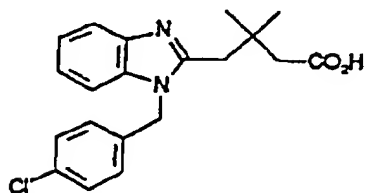
60

实施例 76



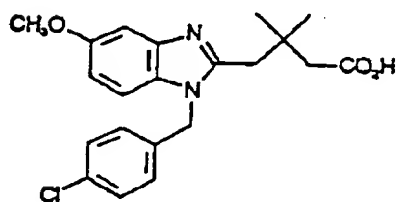
UP 116-51

实施例 77



UP 116-58

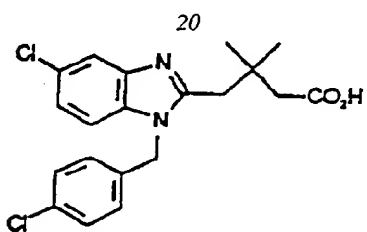
实施例 78



UP 116-64

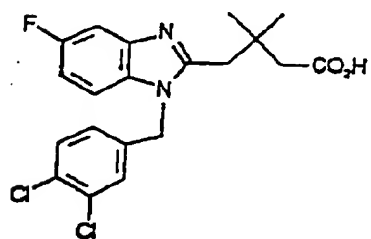
【表 8】

实施例 79



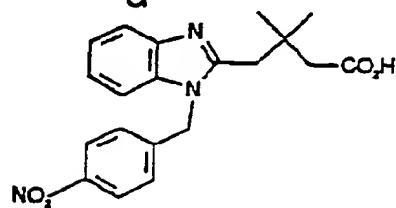
UP 116-60

实施例 80



UP 116-62

实施例 81



UP 116-66

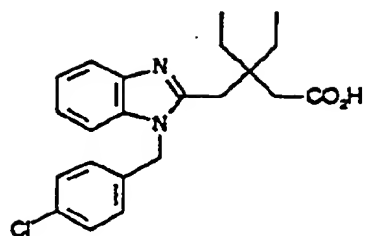
【表 9】

40

61

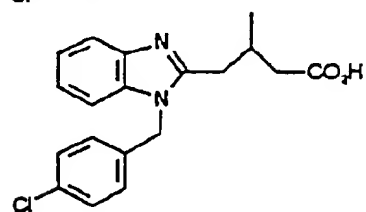
62

実施例 82



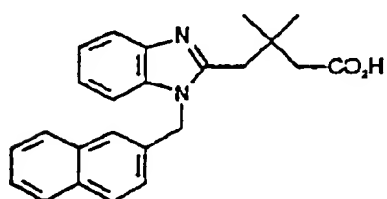
UP 116-68

実施例 83



UP 116-70

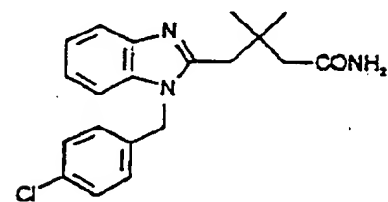
実施例 84



UP 116-71

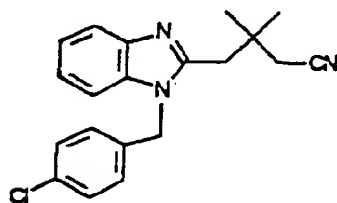
【表10】

実施例 85



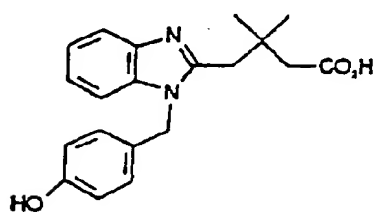
UP 116-72

実施例 86



UP 116-73

実施例 87

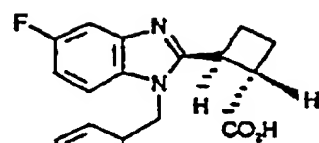


UP 116-61

【表11】

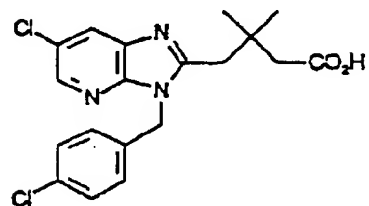


63  
実施例 90



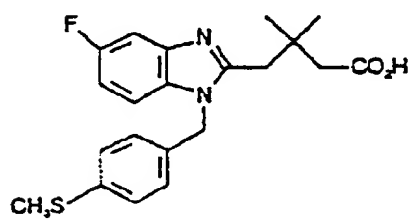
64  
UP 116-74

実施例 92



UP 116-77

実施例 96

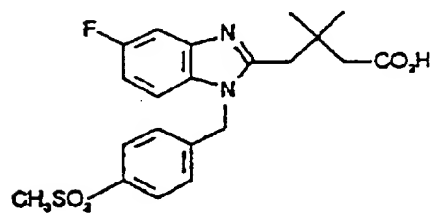


UP 116-78

【表 12】

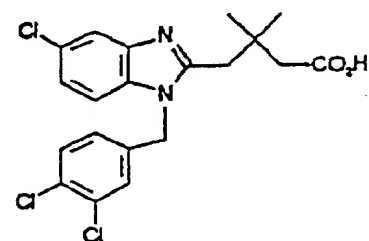
20

実施例 97



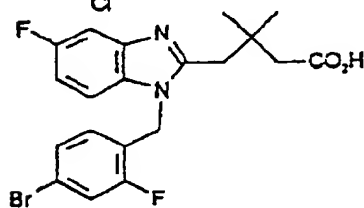
UP 116-79

実施例 101



UP 116-81

実施例 105

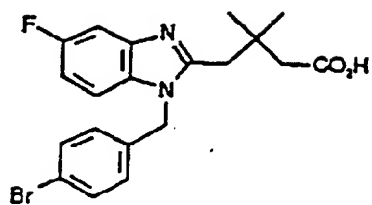


UP 116-83

【表 13】

65

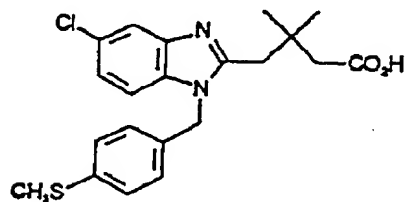
实施例 109



66

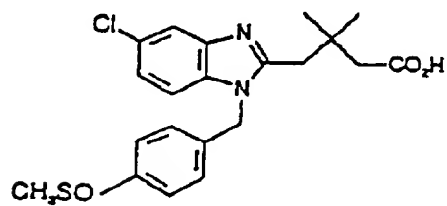
UP 116-84

实施例 117



UP 116-87

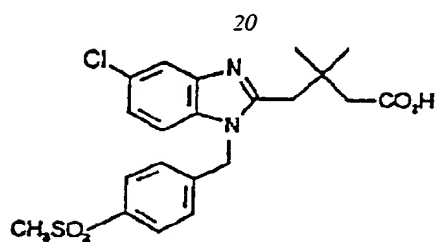
实施例 118



UP 116-86

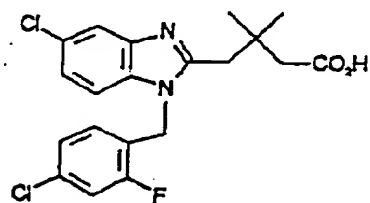
【表 14】

实施例 119



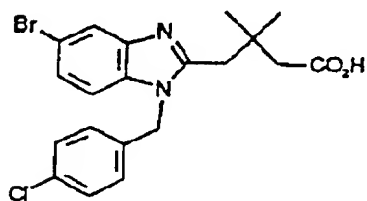
UP 116-89

实施例 123



UP 116-88

实施例 127



UP 116-90

【表 15】

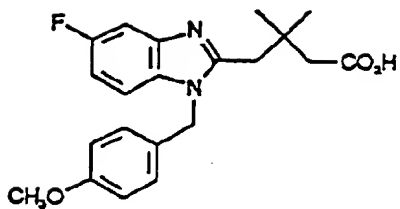
40

67

68

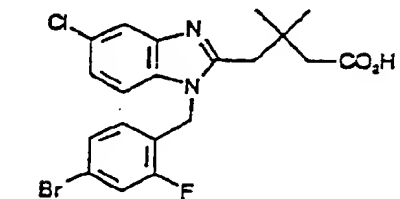
実施例131

UP 116-91



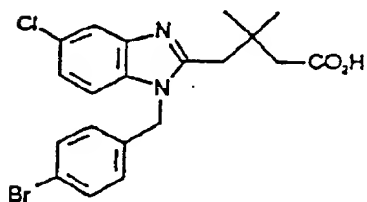
実施例135

UP 116-93



実施例139

UP 116-95

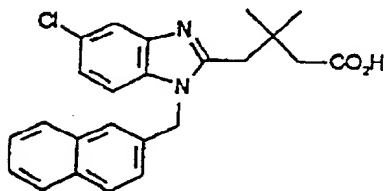


【表16】

20

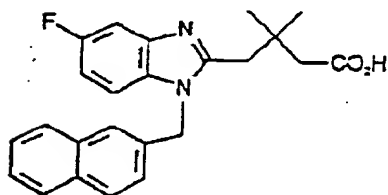
実施例143

UP 116-97



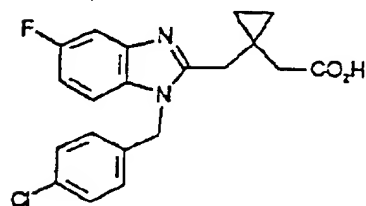
実施例147

UP 116-96



実施例150

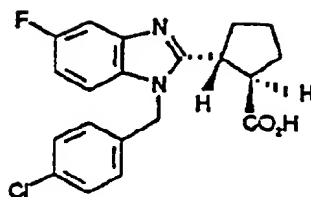
UP 116-75



【表17】

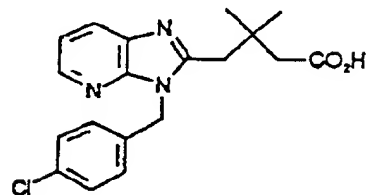
40

## 実施例 153



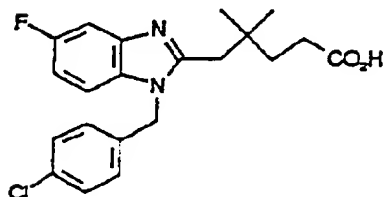
UP 116-80

## 実施例 155



UP 116-82

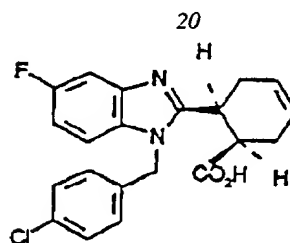
## 実施例 158



UP 116-92

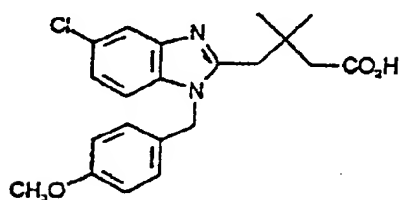
## 【表18】

## 実施例 161



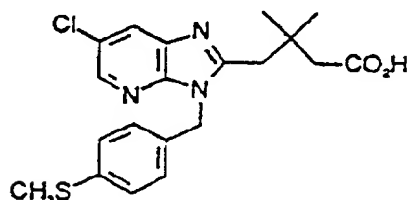
UP 116-76

## 実施例 113



UP 116-85

## 実施例 165



UP 116-99

## 【0093】【薬理作用】

## 原理

トロンボキサン受容体に関わる上記実施例の生成物のアフィニティ（親和性）を人体の血小板のTXA<sub>2</sub>受容体に特定の結合する放射性リガンドによる置換法によって評価した。

## 技法

人体の血小板の組織培養を1濃縮係数の[125T]PTA-OH（9、11-ジメチルメタノール11、12-メ

タノール16-（3-[125I]ヨード-4-ヒドロキシフェニル）-13、14-ジヒドロ-13-アザ-15α-ω-テトラノール-TXA<sub>2</sub>）、TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub>受容体アンタゴニストおよび2濃縮係数の競争剤（10-5M、10-7M）の存在下、37℃で30分おこなった。該反応はバッファーを添加しておこない、反応終了後、ただちにグラスペーパーフィルタにより濾過した。不特定結合はU46619（9、11-ジデオキシ-11α、9α-エポキシメタノール-プロスタグランジンF<sub>2</sub>α；

の存在により決定した。

#### 【0094】評価結論

上記の投与試験における評価結果は人体血小板のTXA<sub>2</sub>受容体に特定結合する放射性リガンドの置換率により示した。さらに、上記実施例中のいくつかの生成物については、その抑制定数K<sub>i</sub>をCHENGおよびRPUSOFFの式〔数1〕にしたがって決定した。

#### 【0095】

##### 【数1】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{L}{K_D}}$$

(式中、ICは50%抑制濃度を示し、Lは放射性リガンドの濃度、さらにK<sub>D</sub>は該放射性リガンドの解離定数を示す。)

#### 【0096】毒性

毒性の予備試験の結果、ねずみの経口投与による50%

致死量は300mg/kgであり、有利な治療指数が示された。

#### 【0097】結論

したがって、本明細書に記載の生成物およびそれらの無毒性付加塩はTXA<sub>2</sub>受容体に対して実質的なアフィニティを示し、さらに、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、片頭痛、脳溢血、アテローム性動脈硬化症、肺閉塞、気管支喘息、気管支炎、肺炎、(出血、敗血症、心不全、外傷、急脾炎、やけどおよび細菌による)循環系ショック症、腎炎、移植拒絶および癌転移などの症状に対する治療に有効であることがわかった。さらに、その投与形態としては、有効成分を1乃至200mg含有する錠剤あるいはゼラチンカプセルによる経口投与、あるいは有効成分0.01乃至10mg含有する注射可能薬剤による非経口投与が可能であり、また、その投与単位は1日に2乃至4とすることが好ましい。

#### 【0098】

【表19】

10

実施例	% 置換	
	濃縮 1E-7 M	濃縮 1E-5 M
58	13	95
59	28	100
60	24	60
61	30	100
62	27	64
63	37	97
64	34	97
65	8	93
66	52	100
67	66	100
68	89	100
69	86	96
70	14	100
71	49	100
72	71	100
73	0	98
74	94	100
75	57	100
76	88	99
77	85	100
78	44	100
79	74	99
80	89	92
81	83	100
82	35	97
83	10	100
84	85	98
85	7	90
87	50	96
90	2	97
92	97	100
96	100	100
97	100	100
101	71	92
105	100	98
109	95	92
117	87	89
118	54	92
119	61	82
123	77	87
127	38	67
131	79	100

【表20】

## 置換

## 実施例

濃縮  
1E-7 M濃縮  
1E-5 M

135	74	95
139	98	100
143	77	89
147	91	93
150	80	98
153	37	100
155	41	62
158	56	87
161	15	96

## 実施例の生成物

Ki  
(M/l)

68	3.10 x 10 <sup>-8</sup>
69	1.58 x 10 <sup>-8</sup>
72	4.23 x 10 <sup>-8</sup>
73	8.07 x 10 <sup>-7</sup>
74	6.30 x 10 <sup>-9</sup>
76	1.14 x 10 <sup>-8</sup>
77	3.10 x 10 <sup>-8</sup>
79	2.32 x 10 <sup>-8</sup>
80	6.02 x 10 <sup>-9</sup>
81	6.01 x 10 <sup>-8</sup>
90	1.18 x 10 <sup>-8</sup>
92	1.25 x 10 <sup>-8</sup>
96	5.00 x 10 <sup>-9</sup>
97	3.70 x 10 <sup>-8</sup>
105	1.50 x 10 <sup>-8</sup>
117	5.80 x 10 <sup>-9</sup>
139	1.30 x 10 <sup>-8</sup>

【0099】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、  
上記の物質を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

図面なし。

【手続補正書】

【提出日】平成4年11月26日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図面の簡単な説明

【補正方法】削除

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.:

A61K 31/415

識別記号

ACD

ACV

AED

庁内整理番号

7252-4C

31/44

AAH

7252-4C

ABX

FI

技術表示箇所

C07D 235/06

471/04

107 A 8415-4C

(72) 発明者 ジャン-マリー テューコン

フランス国 78170 ラ セーユ サン

クルー アヴェニュー ギペール 13